

**COMPOSITION DE SOIN CHEVEUX OU DES CILS CONTENANT UN
COMPOSÉ PYRAZOL-CARBOXAMIDE, SON UTILISATION POUR
STIMULER LA POUSSE DES CHEVEUX ET DES CILS ET/OU FREINER
LEUR CHUTE**

CROSS-REFERENCE TO PRIORITY/PROVISIONAL APPLICATIONS

[0001] This application claims priority under 35 U.S.C. § 119 of
FR-02/14534, filed November 20, 2002, and of provisional application Serial No.
60/428,721; filed November 25, 2002, both hereby expressly incorporated by
reference. This application is also a continuation of said '721 provisional.

Composition de soin des cheveux ou des cils contenant un composé pyrazol-carboxamide, son utilisation pour stimuler la pousse des cheveux et des cils et/ou freiner leur chute

5

DOMAINE DE L'INVENTION

L'invention a pour objet une composition de soin ou de maquillage des fibres kératiniques notamment humaines, contenant une quantité efficace d'un composé pyrazolique et plus spécialement d'un composé pyrazol-carboxamide, destinée à induire et/ou stimuler la croissance des fibres kératiniques et/ou freiner leur chute. Elle se rapporte, en outre, à un procédé de traitement cosmétique destiné à stimuler la croissance des fibres kératiniques et/ou freiner leur chute.

Les fibres kératiniques humaines auxquelles s'applique l'invention sont notamment les cheveux, les sourcils, les cils, les poils de barbe, de moustache et les poils pubiens. Plus spécialement, l'invention s'applique aux cheveux et/ou aux cils humains.

En particulier, l'invention a trait à une composition de soin ou de maquillage des cheveux ou des cils, contenant une quantité efficace d'un composé pyrazol-carboxamide, destinée à augmenter leur densité et/ou améliorer leur aspect.

ARRIERE PLAN DE L'INVENTION

La croissance des cheveux et leur renouvellement sont principalement déterminés par l'activité des follicules pileux et de leur environnement matriciel. Leur activité est cyclique et comporte essentiellement trois phases à savoir la phase anagène, la phase catagène et la phase télogène.

A la phase anagène (phase active ou de croissance), qui dure plusieurs années et au cours de laquelle les cheveux s'allongent, succède une phase catagène très courte et transitoire qui dure quelques semaines. Au cours de cette phase, le cheveu subit une évolution, le follicule s'atrophie et son implantation dermique apparaît de plus en plus haute.

La phase terminale ou phase télogène, qui dure quelques mois, correspond à une phase de repos du follicule et le cheveu finit par tomber. A la fin de cette période de repos, un nouveau follicule est régénéré, sur place, et un autre cycle recommence.

La chevelure se renouvelle donc en permanence et sur les 150 000 cheveux environ que comporte une chevelure, 10% environ sont au repos et seront remplacés en quelques mois.

5

La chute ou perte naturelle des cheveux peut être estimée, en moyenne, à quelques cent cheveux par jour pour un état physiologique normal. Ce processus de renouvellement physique permanent subit une évolution naturelle au cours du vieillissement. Les cheveux deviennent plus fins et leurs cycles plus courts.

10

En outre, différentes causes peuvent entraîner une perte importante, temporaire ou définitive, des cheveux. Il peut s'agir de chute et d'altération des cheveux au décours d'une grossesse (post partum), au cours d'états de dénutrition ou de déséquilibres alimentaires ou encore au cours d'états d'asthénie ou de dysfonctionnement hormonal comme cela peut être le cas au cours ou au décours de la ménopause. Il peut également s'agir de chute ou d'altérations des cheveux en relation avec des phénomènes saisonniers.

15

Il peut s'agir également d'une alopécie, qui est essentiellement due à une perturbation du renouvellement capillaire entraînant dans un premier temps l'accélération de la fréquence des cycles au détriment de la qualité des cheveux, puis de leur quantité. Les cycles de croissance successifs aboutissent à des cheveux de plus en plus fins et de plus en plus courts, se transformant peu à peu en un duvet non pigmenté, entraînant ainsi un appauvrissement progressif de la chevelure. Des zones sont touchées préférentiellement, notamment les golfes temporaux ou frontaux chez l'homme et, chez la femme, on constate une alopécie diffuse du vertex.

20

25

Le terme alopécie recouvre aussi toute une famille d'atteintes du follicule pileux ayant pour conséquence finale la perte définitive, partielle ou générale des cheveux. Il s'agit plus particulièrement de l'alopécie androgénique. Dans un nombre important de cas, la chute précoce des cheveux survient chez des sujets prédisposés génétiquement, il s'agit alors d'alopécie andro-chrono-génétique ; cette forme d'alopécie concerne notamment les hommes.

30

Il est connu, par ailleurs, que certains facteurs tels qu'un déséquilibre hormonal, un stress physiologique, la malnutrition, peuvent accentuer le phénomène.

35

Dans certaines dermatoses du cuir chevelu à caractéristique inflammatoire, telles que par exemple le psoriasis ou les dermatites séborrhéiques, la chute des cheveux peut être fortement accentuée ou entraîner des cycles des follicules fortement perturbés.

5 On recherche depuis de nombreuses années, dans l'industrie cosmétique ou pharmaceutique, des compositions permettant de supprimer ou de réduire l'alopecie, et notamment d'induire ou de stimuler la croissance des cheveux ou de diminuer leur chute.

10 Dans cette optique, on a déjà proposé un grand nombre de compositions comprenant des actifs très divers, comme par exemple le 2,4-diamino 6-pipéridinopyrimidine 3-oxyde ou "minoxidil" décrit dans les brevets US 4 139 619 et US 4 596 812 ou encore ses nombreux dérivés comme ceux décrits par exemple dans les demandes de brevet EP 0353123, EP 0356271, EP 0408442, EP 0522964, EP 0420707, EP 0459890,
15 EP 0519819.

Des études cliniques ont démontré que des analogues de PGF2- α avaient la propriété de provoquer la croissance de poils et de cils chez l'homme et chez l'animal (Murray A. and Johnstone M.D., 1997. Am. J. Opht., 124(4), 544-547). Chez l'homme, des essais
20 réalisés sur le cuir chevelu ont montré qu'un analogue de prostaglandine E2 (le viprostol) avait la propriété d'augmenter la densité capillaire (Roenigk H.H., 1988. Clin. Dermatol., 6(4), 119-121).

Par ailleurs, le document WO 98/33497 décrit des compositions pharmaceutiques contenant des prostaglandines ou des dérivés de prostaglandines, destinées à lutter
25 contre la chute des cheveux chez l'homme. Les prostaglandines du type A2, F2 α et E2 sont mentionnées comme préférées.

Cependant, les prostaglandines sont des molécules au temps de demi-vie biologique très court et agissant de façon autocrine ou paracrine, ceci traduisant le caractère local
30 et labile du métabolisme des prostaglandines (Narumiya S. et al., 1999, Physiol. Rev., 79(4), 1193-1226).

Il apparaît donc comme important, pour maintenir et/ou augmenter la densité capillaire
35 chez l'homme de préserver les réserves endogènes de PGF2- α comme de PGE2 des différents compartiments du follicule pileux ou de son environnement cutané proche.

Une solution donnant de bons résultats est l'emploi de composés inhibiteurs de lipoxygénase et/ou inducteurs de la cyclo-oxygénase en vue de favoriser la croissance des cheveux : une hypothèse est que l'emploi de tels composés oriente le métabolisme des acides gras vers la synthèse endogène de prostaglandines de préférence à d'autres voies.

Toutefois, pour améliorer encore les résultats, il serait souhaitable de pouvoir prolonger l'activité des prostaglandines impliquées dans la croissance et le maintien du cheveu en vie.

Il est par ailleurs bien connu que les programmes de différenciation des kératinocytes de l'épiderme et du follicule pileux sont clairement différents. Ainsi, il est connu que les kératines de la tige pileuse représente une famille (Langbein et *al.*, 2001, J. Biol. Chem. 276 : 35123-35132) distincte de celle exprimée dans l'épiderme, que les marqueurs de différenciation tels que les kératines K₁ et K₁₀ ne sont pas exprimés dans le follicule pileux et en particulier dans la gaine externe (Lenoir et *al.*, 1988, Dev. Biol. 130 : 610-620), que la trichohyaline (O'Guin et *al.*, 1992, J. Invest. Dermatol. 98 : 24-32) et la kératine K6irs (Porter et *al.*, 2001, Br. J. Dermatol. 145 : 558-568) sont exprimées dans le follicule pileux en particulier dans la gaine interne mais pas dans l'épiderme, et que la cyclo-oxygénase de type 1, si elle est exprimée dans l'épiderme, ne l'est pas dans les kératinocytes du follicule pileux mais dans la papille dermique (Michelet. et *al.*, 1997, J. Invest. Dermatol. 108 : 205-209).

De manière surprenante, le demandeur a maintenant mis en évidence qu'une enzyme spécifiquement impliquée dans la dégradation de ces prostaglandines est présente dans la papille dermique du cheveu, qui est un compartiment déterminant pour la vie du cheveu. En effet, le demandeur a maintenant prouvé la présence de 15-hydroxy prostaglandine déshydrogénase (15-PGDH en abréviation) à ce niveau. Il a en outre montré que l'inhibition de la 15-PGDH a un effet bénéfique sur la croissance pileuse.

C'est pourquoi la présente invention se rapporte à une composition de soin ou de traitement des fibres kératiniques et notamment capillaires, contenant au moins un inhibiteur particulier de la 15-hydroxy prostaglandine déshydrogénase et un milieu physiologiquement acceptable.

La 15-PGDH est une enzyme clé dans la désactivation des prostaglandines, en particulier de la PGF₂- α , et de la PGE₂, qui sont des médiateurs importants de la

croissance et la survie du cheveu. Elle répond à la classification EC 1.1.1.141 et est NAD⁺ dépendante. Elle a été isolée de rein de porc ; on a notamment observé son inhibition par une hormone thyroïdienne, la tri-iodo thyronine, à des doses très supérieures aux doses physiologiques.

5

Cependant, il n'avait jamais été proposé d'utiliser un inhibiteur de 15-PGDH pour maintenir et/ou augmenter la densité des fibres kératiniques humaines et notamment la densité capillaire et/ou pour réduire l'hétérogénéité des diamètres des fibres kératiniques et notamment des cheveux chez l'homme. Par augmenter la densité des fibres kératiniques humaines et notamment la densité capillaire, on entend augmenter le nombre de fibres kératiniques et notamment de cheveux par cm² de peau ou de cuir chevelu.

10

Il est connu, par ailleurs du document EP 1176140 des composés pyrazol-carboxamides comportant nécessairement sur l'azote du groupe amide, un radical phényle éventuellement substitué et présentant des propriétés anti-inflammatoires mais nullement des propriétés inhibitrices de la 15-PGDH.

15

En outre, le brevet US 4251658 décrit des composés pyrazoliques de structure chimique différente de celle des composés pyrazoliques auxquels s'applique l'invention. En particulier, on ne retrouve pas le groupement amide dans les composés décrits dans ce brevet. De plus, ces composés sont décrits comme des inhibiteurs de la 15-PGDH issus du poumon de cochon et non de la peau (organe externe) notamment humaine.

20

Or, rien ne permet de dire que la 15-PGDH présente dans le poumon de cochon soit la même que celle présente dans la peau humaine, et qu'un composé présenté comme un inhibiteur de la 15-PGDH de poumon de cochon soit aussi inhibiteur de la 15-PGDH présente dans le derme humain et notamment dans la papille dermique du cheveu.

25

Enfin, il est connu du document WO 03/043983 des composés pyrazoliques dont le groupement carboxamide est branché en position 4 au lieu d'être branché en position 5 du cycle pyrazole. En outre, V représente toujours un phényle substitué, ce qui n'est pas prévu dans les composés auxquels s'applique la présente invention.

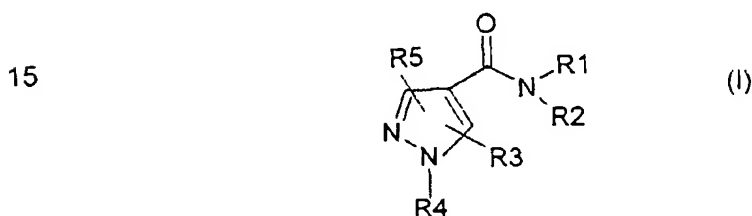
30

35

EXPOSE DE L'INVENTION

Le demandeur a trouvé que certains composés pyrazoliques et notamment certains pyrazol-carboxamide, salifiés ou non sont d'une façon surprenante dotés d'une activité favorable à l'amélioration de la densité des fibres kératiniques humaines, notamment capillaires. Il a par ailleurs trouvé que ces composés sont des inhibiteurs de la 15-hydroxy prostaglandine déshydrogénase.

La présente invention a donc pour objet une composition de soin et/ou de maquillage des fibres kératiniques notamment humaines, contenant dans un milieu physiologiquement acceptable une quantité efficace d'un composé pyrazolique de formule (I) ou d'un de ses sels :



20

dans laquelle :

- 25

 - R_1 et R_2 sont choisis indépendamment parmi :
 - l'hydrogène,
 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés éventuellement substitués par au moins un substituant T_1 ,
 - les cycles saturés ou insaturés, contenant au moins un hétéroatome choisi parmi O, N, S et les cycles saturés hydrocarbonés, ces cycles contenant de 4 à 7 atomes et pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant T_2
- 30

 - les cycles saturés ou insaturés, contenant au moins un hétéroatome choisi parmi A et R, R_1 et R_2 pouvant en outre former un hétérocycle de 4 à 7 atomes avec l'azote auquel ils sont liés ;
- 35

 - R_3 et R_5 sont choisis indépendamment parmi :
 - l'hydrogène,
 - A,
 - les halogènes,

- les groupes OR_6 , SR_6 , $NR_6R'_6$, CN , CF_3 , COR_6 , CSR_6 , $COOR_6$, $COSR_6$, $CSOR_6$, $CSSR_6$, $NR_6COR'_6$, $NR_6CSR'_6$, $OCOR_6$, $SCOR_6$, $CSNR_6R'_6$, SO_2R_6 , $SO_2NR_6R'_6$, $NR_6SO_2R'_6$, $NR_6C(=NR'_6)NR''_6R'''_6$, $SiR_6R'_6R''_6$,
 - les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant T_3 choisi parmi A et R ;
- 5
- o R_4 est choisi parmi :
 - l'hydrogène,
 - A,
 - les groupes COR_6 , CSR_6 , $COOR_6$, $CONR_6R'_6$, $CSNR_6R'_6$, SO_2R_6 , $SO_2NR_6R'_6$,
 - les cycles hydrocarbonés saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, les hétérocycles à 5 atomes contenant de un à quatre hétéroatomes, les hétérocycles à 6 atomes contenant de un à trois hétéroatomes non-adjacents, les hétérocycles à 4 ou 7 atomes contenant de un à trois hétéroatomes, les hétéroatomes étant choisis parmi O, N, S, ces hétérocycles étant saturés ou insaturés, lesdits cycles et lesdits hétérocycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant T_4 choisi parmi A et R ;
- 10
- 15
- 20
- o R_5 , R'_5 , R''_5 et R'''_5 sont choisis parmi :
 - l'hydrogène,
 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés éventuellement substitués par au moins un substituant R' ,
 - les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant R ;
- 25
- 30
- o R est choisi parmi :
 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés,
 - les halogènes,
 - les groupes OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, CN , CF_3 , COR_7 , CSR_7 , $COOR_7$, $COSR_7$, $CSOR_7$, $CSSR_7$, $NR_7COR'_7$, $NR_7CSR'_7$, $OCOR_7$, $SCOR_7$, $CSNR_7R'_7$, SO_2R_7 , $SO_2NR_7R'_7$, $NR_7SO_2R'_7$, $NR_7C(=NR'_7)NR''_7R'''_7$ et $SiR_7R'_7R''_7$;
- 35

- 5

 - R' est choisi parmi :
 - les radicaux alkyle en C₁-C₂₀, saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés,
 - les halogènes,
 - les groupes OR₇, SR₇, NR₇R'₇, CN, CF₃, COR₇, CSR₇, COOR₇, COSR₇, CSOR₇, CSSR₇, NR₇COR'₇, NR₇CSR'₇, OCOR₇, SCOR₇, CSNR₇R'₇, SO₂R₇, SO₂NR₇R'₇, NR₇SO₂R'₇, NR₇C(=NR'₇)NR''₇R'''₇ et SiR₇R'₇R''₇,
 - les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés et/ou comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle ;
- 10

 - R₇, R'₇, R''₇ et R'''₇ représentent indépendamment l'hydrogène ou un alkyle en C₁-C₂₀ saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ;
- 15

 - A représente un radical alkyle en C₁-C₂₀, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par au moins un substituant T₅ choisi parmi : R' et les cycles saturés ou insaturés de 4 à 7 atomes contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant R ;
- 20

 - T₅ est choisi parmi OR₆, SR₆, NR₆R'₆, CN, CF₃, COR₆, CSR₆, COOR₆, COSR₆, CSOR₆, CSSR₆, NR₆COR'₆, NR₆CSR'₆, OCOR₆, SCOR₆, CSNR₆R'₆, SO₂R₆, SO₂NR₆R'₆, NR₆SO₂R'₆, NR₆C(=NR'₆)NR''₆R'''₆, SiR₆R'₆R''₆, les halogènes, les cycles saturés ou insaturés de 4 à 7 atomes contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et être substitués par au moins un substituant R.
- 25
- 30

L'invention se rapporte encore à l'utilisation d'au moins un composé pyrazolique de formule (I) ou de l'un de ses sels, tel que défini précédemment, comme agent pour induire et/ou stimuler la croissance des fibres kératiniques notamment humaines comme les cheveux et les cils des êtres humains et/ou freiner leur chute et/ou augmenter leur densité.
- 35

L'invention s'applique aussi aux fibres kératiniques des mammifères de l'espèce animale (chien, cheval ou chat par exemple).

L'invention se rapporte encore à l'utilisation cosmétique d'au moins un composé pyrazolique de formule (I) ou d'un de ses sels dans une composition cosmétique de soin et/ou de maquillage des fibres kératiniques humaines pour induire et/ou stimuler leur croissance, freiner leur chute et/ou augmenter leur densité ainsi qu'à l'utilisation d'au moins un composé de formule (I) ou de l'un de ses sels pour la préparation d'une composition de soin ou de traitement des fibres kératiniques humaines, destinée à induire et/ou stimuler la croissance des fibres et/ou freiner leur chute et/ou augmenter leur densité.

Les fibres kératiniques humaines auxquelles s'applique l'invention sont notamment les cheveux, les sourcils, les cils, les poils de barbe, de moustache et les poils pubiens. Plus spécialement, l'invention s'applique aux cheveux et/ou aux cils humains.

L'invention se rapporte encore à l'utilisation cosmétique d'au moins un composé pyrazolique de formule (I) ou de l'un de ses sels dans une composition cosmétique de soin capillaire d'être humain pour réduire la chute des cheveux et/ou augmenter leur densité. Elle a encore pour objet l'utilisation d'au moins un composé pyrazolique de formule (I) ou de l'un de ses sels pour la préparation d'une composition capillaire pour être humain, destinée à induire et/ou stimuler la croissance des cheveux et/ou freiner leur chute et/ou augmenter leur densité.

En particulier, l'invention se rapporte à l'utilisation cosmétique d'au moins un composé pyrazolique de formule (I) ou de l'un de ses sels dans une composition cosmétique de soin capillaire d'être humain ou pour la préparation d'une composition capillaire d'être humain respectivement pour traiter ou destinée à traiter l'alopecie d'origine naturelle et en particulier androgénique ou andro-chrono-génétique. Ainsi, cette composition permet de maintenir en bon état la chevelure et/ou lutter contre la chute naturelle des cheveux des hommes.

L'invention a encore pour objet l'utilisation cosmétique d'au moins un composé pyrazolique de formule (I) ou d'un de ses sels, dans une composition cosmétique de soin et/ou de maquillage des cils d'être humain, pour induire et/ou stimuler la croissance des cils et/ou augmenter leur densité ainsi que l'utilisation d'au moins un composé de formule (I) ou d'un de ses sels, pour la préparation d'une composition de soin et/ou de traitement des cils d'être humain, destinée à induire et/ou stimuler la

croissance des cils et/ou augmenter leur densité. Cette composition permet ainsi de maintenir en bon état les cils et/ou améliorer leur état et/ou leur aspect.

5 L'invention a également pour objet un procédé de traitement cosmétique des fibres
kératiniques (cheveux ou cils notamment) et/ou de la peau d'où émergent lesdites
fibres, y compris du cuir chevelu et des paupières, ce procédé étant en particulier
destiné à stimuler la croissance des fibres kératiniques d'être humain et/ou freiner leur
chute, caractérisé par le fait qu'il consiste à appliquer sur les fibres kératiniques et/ou
la peau d'où émergent lesdites fibres, une composition cosmétique comprenant une
10 quantité efficace d'au moins un composé de formule (I) ou d'un de ses sels, à laisser
celle-ci en contact avec les fibres kératiniques et/ou la peau d'où émergent lesdites
fibres, et éventuellement à rincer les fibres et/ou ladite peau.

15 Ce procédé de traitement présente les caractéristiques d'un procédé cosmétique dans
la mesure où il permet d'améliorer l'esthétique des fibres kératiniques et notamment
des cheveux et des cils en leur donnant une plus grande vigueur et un aspect
amélioré. En outre, il peut être utilisé quotidiennement pendant plusieurs mois, sans
prescription médicale.

20 L'invention a encore pour objet l'utilisation d'au moins un composé pyrazolique de
formule (I) ou de l'un de ses sels comme inhibiteur de la 15-hydroxy prostaglandine
déshydrogénase de la peau humaine. Elle a encore pour objet l'utilisation d'au moins
un composé pyrazolique de formule (I) ou de l'un de ses sels pour la fabrication d'une
composition destinée à traiter les désordres liés à la 15-hydroxy prostaglandine
25 déshydrogénase chez l'être humain.

Ainsi, la présente invention a également pour objet un procédé de traitement
cosmétique des cheveux et/ou du cuir chevelu, destiné à stimuler la croissance des
cheveux d'être humain et/ou freiner leur chute, caractérisé par le fait qu'il consiste à
30 appliquer sur les cheveux et/ou le cuir chevelu, une composition cosmétique
comportant une quantité efficace d'au moins un composé de formule (I) ou d'un de ses
sels, à laisser celle-ci en contact avec les cheveux et/ou le cuir chevelu, et
éventuellement à rincer les cheveux et/ou le cuir chevelu.

35 Plus spécialement, la présente invention a pour objet un procédé de soin cosmétique
des cheveux et/ou du cuir chevelu humains, en vue d'améliorer leur état et/ou leur
aspect, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer sur les cheveux et/ou le cuir

chevelu, une composition cosmétique comprenant une quantité efficace d'au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels, à laisser celle-ci en contact avec les cheveux et/ou le cuir chevelu, et éventuellement à rincer les cheveux et/ou le cuir chevelu.

5 .

L'invention a encore pour objet un procédé de soin cosmétique et/ou de maquillage des cils humains, en vue d'améliorer leur état et/ou leur aspect, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer sur les cils et/ou les paupières une composition de mascara comprenant au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels et à laisser celle-ci au contact des cils et/ou les paupières. Cette composition de mascara peut être appliquée seule ou en sous-couche d'un mascara pigmenté classique et être éliminée comme un mascara pigmenté classique.

10 .

L'invention a encore pour objet une composition de soin ou de maquillage des fibres kératiniques, comprenant dans un milieu physiologiquement acceptable, en particulier cosmétique, au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels et au moins un composé actif additionnel favorisant la repousse des fibres kératiniques humaines et/ou limitant leur chute choisi parmi l'aminexil, les agonistes du récepteur FP et les vasodilatateurs et plus spécialement choisi parmi l'aminexil, le minoxidil, le latanoprost, le butaprost et le travoprost.

15

20

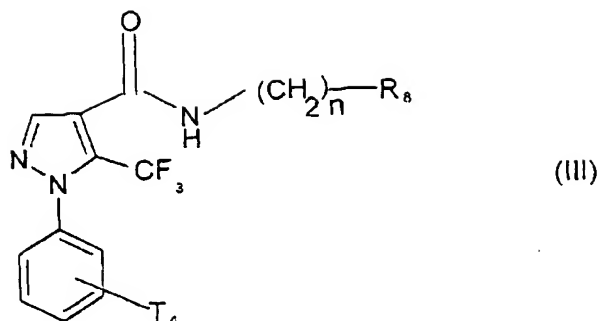
L'invention a encore pour objet l'utilisation d'au moins un composé de formule (I) ou d'un de ses sels pour la fabrication d'une composition destinée à préserver la quantité et/ou l'activité des prostaglandines au niveau du follicule pileux.

25

L'invention a aussi pour objet l'utilisation cosmétique d'au moins un composé de formule (I) ou d'un de ses sels dans une composition cosmétique, comme agent pour préserver la quantité et/ou l'activité des prostaglandines au niveau du follicule pileux.

30

L'invention a encore pour objet de nouveaux composés pyrazole-carboxamide de formule III ou l'un de ses sels :



où R_8 représente OH ou $-S-(CH_2)_m-R_9$, avec R_9 représentant H ou Hy, T_4 représente H ou 4-COOH ; n représente un entier allant de 1 à 10 et m représente un entier allant de 1 à 10 ; Hy représente un hétérocycle de 4 à 7 atomes.

DESCRIPTION DÉTAILLÉE DES MODES DE RÉALISATION DE L'INVENTION

Par inhibiteur de la 15-hydroxy prostaglandine déshydrogénase, on entend un composé de formule (I) qui soit capable d'inhiber ou de diminuer l'activité de l'enzyme 15-PGDH notamment de l'homme, et/ou capable d'inhiber, diminuer ou ralentir la réaction catalysée par cette enzyme.

Selon un mode de réalisation avantageux de l'invention, le composé de formule (I) est un inhibiteur spécifique de la 15-PGDH ; par inhibiteur spécifique on entend un composé de formule (I) qui soit peu ou pas inhibiteur de la synthèse des prostaglandines, en particulier de la synthèse de $PGF2-\alpha$ ou de PGE2. Selon un mode de mise en œuvre particulier de l'invention, l'inhibiteur de la 15-PGDH est peu ou pas inhibiteur de la synthèse des prostaglandines, en particulier de la synthèse de $PGF2-\alpha$ ou de PGE2. Selon un autre mode particulier de mise en œuvre de l'invention, l'inhibiteur de la 15-PGDH est peu ou n'est pas inhibiteur de la prostaglandine synthase (PGF synthase).

En effet, le demandeur a maintenant trouvé que la PGF synthase est également exprimée dans la papille dermique. Le maintien d'une quantité efficace de prostaglandines au site d'action résulte donc d'un équilibre biologique complexe entre la synthèse et la dégradation de ces molécules. L'apport exogène de composés inhibant le catabolisme sera donc moins efficace si cette activité est combinée à une inhibition de la synthèse.

Avantageusement, les composés de formule (I), sous forme salifiée ou non, présentent une activité inhibitrice de la 15-PGDH supérieure à l'activité d'inhibition de la PGF synthase. En particulier, le rapport entre les activités inhibitrices respectivement de la PGF synthase et de la 15-PGDH pour une concentration donnée, déterminées
 5 notamment par les concentrations inhibitrices de 50 % de l'activité enzymatique respectivement de la PGF synthase (IC_{50fs}) et de la 15-PGDH (IC_{50dh}) est au moins supérieur à 1 et notamment d'au moins 3:1, avantageusement supérieur ou égal à 5:1. Les composés préférés de l'invention présentent un ratio IC_{50fs}/IC_{50dh} supérieur ou égal à 10:1, et en particulier supérieur ou égal à 15.

10

Dans la suite du texte, et sauf mention exprès, l'emploi du terme composé de formule (I) doit être compris comme signifiant aussi bien le composé de formule (I) sous forme acide ou basique, que l'un de ses sels.

15 "Au moins un" selon l'invention signifie un ou plusieurs (2, 3 ou plus). En particulier, la composition peut contenir un ou plusieurs composés de formule (I). Ce ou ces composés peuvent être des isomères cis ou trans ou Z ou E ou un mélange d'isomères cis/trans ou Z/E. Ils peuvent aussi être sous forme tautomère. Ce ou ces composés peuvent aussi être des énantiomères et/ou des diastéréoisomères ou un mélange de
 20 ces isomères, en particulier un mélange racémique.

Selon l'invention, les cycles employés pour R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R'_6 , R''_6 , R'''_6 , R' , T_1 et T_5 comportent de 4 à 7 atomes et mieux de 5 à 6 atomes. Ils peuvent être saturés ou insaturés et comporter éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes tels que S, N,
 25 O ou leurs associations. Comme cycles carbonés saturés utilisables on peut citer le radical cyclopentyle ou cyclohexyle. Comme hétérocycle, on peut citer les cycles pyridine, pipéridine, morpholine, pyrrole, furanne, thiophène, imidazole, oxazole, thiazole, pyrazole, pyrimidine, pyrazine, pyridazine. Comme cycles carbonés insaturés, on peut citer le radical phényle. En outre, ces cycles peuvent être substitués en
 30 particulier par un substituant tel que A ou R. De plus R_1 et R_2 peuvent former un hétérocycle avec l'azote auquel ils sont liés, comportant de 4 à 7 atomes et mieux de 5 à 6 atomes et contenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, N, S.

Pour R_4 , on peut utiliser comme hétérocycle, le cycle pyridine, pipéridine, morpholine,
 35 pyrrole, furanne, thiophène, imidazole, oxazole, thiazole, pyrazole, pyrimidine ou pyrazine.

De plus, ces cycles (ou hétérocycles) peuvent être seuls ou accolés à un autre cycle de même structure chimique ou non, et former ainsi des cycles condensés. Comme cycles condensés on peut citer le radical naphthyle, benzofuranne, benzothiophène, indole.

5

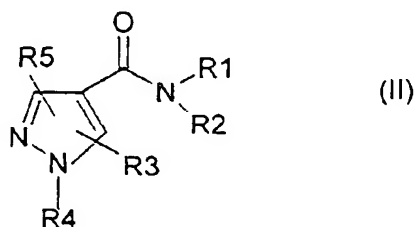
Par "radical alkyle", on entend au sens de l'invention un radical hydrocarboné qui peut être linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé. En particulier, le radical alkyle comporte de 1 à 10 atomes de carbone.

- 10 Comme exemple de radical alkyle utilisable dans l'invention, on peut citer les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, n-butyle, terbutyle, n-hexyle, éthyl-2-hexyle, éthylène, propylène.

- 15 Comme atome d'halogène, on peut utiliser les atomes de chlore, de fluor ou de brome, et mieux les atomes de fluor et de chlore.

Selon l'invention, les composés de formule (I) sont sous forme isolée, c'est-à-dire non polymérique.

- 20 Selon un mode particulier de réalisation de l'invention, le composé pyrazol-carboxamide présente la formule (II) suivante ou un des ses sels :



dans laquelle :

- 25
- R_1 et R_2 sont choisis indépendamment parmi :
 - l'hydrogène,
 - les radicaux alkyle en C_1-C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés éventuellement substitués par au moins un substituant T_1 , R_1 et R_2 pouvant en outre former un hétérocycle de 4 à 7 atomes avec l'azote auquel ils sont liés ;
- 30
- R_3 et R_4 sont choisis indépendamment parmi :
 - l'hydrogène,

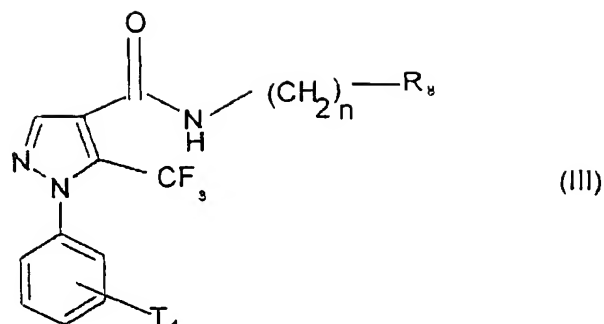
- A,
 - les halogènes,
 - les groupes OR_6 , SR_6 , $NR_6R'_6$, CN , CF_3 , $COOR_6$,
 - les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés et/ou être substitués par au moins un substituant T_3 choisi parmi A et R ;
- 5
- R_4 est choisi parmi :
 - l'hydrogène,
 - A,
 - les groupes COR_6 , $COOR_6$,
 - les cycles hydrocarbonés saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, ces cycles pouvant éventuellement être substitués par au moins un substituant T_4 choisi parmi A et R ;
- 10
- 15
- R_6 et R'_6 sont choisis parmi :
 - l'hydrogène,
 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés éventuellement substitués par au moins un substituant R' ,
 - les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés et/ou être substitués par au moins un substituant R ;
- 20
- 25
- R est choisi parmi :
 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés,
 - les halogènes,
 - les groupes OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, CN , CF_3 , $COOR_7$;
- 30
- R' est choisi parmi :
 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés,
 - les halogènes,
 - les groupes OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, CN , CF_3 , $COOR_7$,
 - les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés ;
- 35

- R_7 et R'_7 , représentent indépendamment l'hydrogène ou un alkyle en C_1 - C_{20} saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ;
 - A représente un radical alkyle en C_1 - C_{20} , saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié éventuellement substitué par au moins un substituant T_5 choisi parmi les halogènes, les groupes OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, CN , CF_3 , $COOR_7$ et les cycles saturés ou insaturés de 4 à 7 atomes contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés et/ou être substitués par au moins un substituant R ;
 - T_1 est choisi parmi OR_6 , SR_6 , $NR_6R'_6$, CN , CF_3 , $COOR_6$, les halogènes, les cycles saturés ou insaturés de 4 à 7 atomes contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés et être substitués par au moins un substituant R.
- Selon un mode de réalisation de l'invention, l'un au moins des R_1 et R_2 représente un groupe radical alkyle saturé, en C_1 - C_{20} et mieux en C_1 - C_{10} substitué, par SR_5 ou OH. En particulier, R_5 représente un radical alkyle en C_1 - C_{20} et mieux en C_1 - C_{10} éventuellement substitué par un hétérocycle Hy de 4 à 7 atomes. Par exemple l'un au moins des R_1 et R_2 représentent un groupe $(CH_2)_nR_8$ avec R_8 représentant OH ou $-S-(CH_2)_mR_9$, avec R_9 représentant H ou Hy, où n et m représentent chacun un entier allant de 1 à 20 et mieux de 1 à 10. En particulier, R_1 représente l'hydrogène et R_2 représente $(CH_2)_nS(CH_2)_mR_9$, avec n valant 2 et m valant 1. Par exemple, Hy représente un hétérocycle à 5 atomes comportant par exemple comme hétéroatome l'oxygène, comme le furanne.

Avantageusement, l'un au moins des R_3 et R_5 représente CF_3 . En particulier R_3 représente CF_3 et R_5 représente H.

- Selon un mode de réalisation particulier, R_2 représente un cycle hydrocarboné comportant 5 à 6 atomes, en particulier insaturé et notamment un radical phényle éventuellement substitué par T_4 et par exemple par 4-COOH.

- Selon un mode particulier de réalisation de l'invention, le composé pyrazol-carboxamide présente la formule (III) suivante ou l'un de ses sels :



- où R_8 représente OH ou $-S-(CH_2)_m-R_9$, avec R_9 représentant H ou H_y ; T_4 représente H ou $4-COOH$; n et m représentent indépendamment un entier allant de 1 à 10 et mieux de 1 à 5 ; H_y représentant un hétérocycle notamment de 5 à 6 atomes.

Par sels de composé de formule (I), on entend selon l'invention, les sels organiques ou inorganiques d'un composé de formule (I).

- 10 Comme sels inorganiques utilisables selon l'invention on peut citer : les sels de sodium ou de potassium ainsi que les sels de zinc (Zn^{2+}), de calcium (Ca^{2+}), de cuivre (Cu^{2+}), de fer (Fe^{2+}), de strontium (Sr^{2+}), de magnésium (Mg^{2+}), de manganèse (Mn^{2+}), d'ammonium ; les hydroxydes, les carbonates, les halogénures, les chlorures, les sulfates, les phosphates, les nitrates.

- 15 Les sels organiques utilisables selon l'invention sont par exemple les sels de tri-éthanolamine, mono-éthanolamine, di-éthanolamine, hexadécylamine et N,N,N',N' -tétrakis-(hydroxy-propyl-2) éthylène diamine, tris-hydroxyméthylaminométhane.

- 20 Les composés de formule (I), salifiés ou non dont certains sont connus en tant que tels. Ils peuvent être fabriqués de façon connue et notamment comme décrit dans le document T.W. Waldrep et al., J. Agr. Food Chem., 1990, 38, 541-544. Ils se présentent sous forme de solide notamment pulvérulente.

- 25 A la connaissance du demandeur, aucun document de l'art antérieur ne décrit ni ne suggère que les composés pyrazol-carboxamide de formule (I) ou leurs sels aient la propriété d'induire et/ou de stimuler la croissance des fibres kératiniques humaines et notamment des cheveux et des cils et/ou de freiner leur chute ni que ces composés peuvent être utilisés par voie topique pour augmenter la densité des fibres kératiniques
- 30 (notamment cheveux et cils).

La quantité efficace d'un composé de formule (I) ou de l'un de ses sels correspond à la quantité nécessaire pour obtenir le résultat désiré (à savoir augmenter la densité des fibres kératiniques comme les cheveux et cils). L'homme du métier est donc en mesure d'évaluer cette quantité efficace qui dépend de la nature du composé utilisé, de la personne à laquelle on l'applique, et du temps de cette application.

Dans la suite du texte, et sauf indication contraire, les quantités des différents ingrédients de la composition sont données en pourcentage en poids par rapport au poids total de la composition.

Pour donner un ordre de grandeur, selon l'invention, le composé de formule (I) ou de l'un de ses sels ou mélange de composés de formule (I) et/ou de leur sel peut être utilisé en une quantité représentant de 10^{-3} % à 10 % du poids total de la composition et préférentiellement en une quantité représentant de 10^{-3} à 5 % et mieux de 10^{-2} % à 2 % du poids total de la composition, par exemple de 0,5 à 2 %.

La composition de l'invention peut être à usage cosmétique ou pharmaceutique. Préférentiellement, la composition de l'invention est à usage cosmétique. Aussi, la composition doit contenir un milieu physiologiquement acceptable non toxique et susceptible d'être appliqué sur la peau, y compris le cuir chevelu et les paupières, ou sur les fibres kératiniques d'êtres humains. Par "cosmétique", on entend au sens de l'invention une composition d'aspect, d'odeur et de toucher agréables.

Le composé de formule (I), salifié ou non, peut être utilisé dans une composition qui doit être ingérée, injectée ou appliquée sur la peau ou sur les fibres kératiniques (sur toute zone cutanée ou des fibres à traiter).

Selon l'invention, le composé de formule (I) peut être utilisé par la voie orale en une quantité de 0,1 à 300 mg par jour, 5 à 10mg/j.

Une composition préférée de l'invention est une composition à usage cosmétique et en particulier d'application topique sur la peau et les fibres kératiniques, et plus spécialement sur le cuir chevelu, les cheveux et les cils.

Cette composition peut se présenter sous toutes formes galéniques connues adaptées au mode d'utilisation.

Pour une application topique sur la peau, la composition peut avoir la forme d'une solution ou suspension aqueuse, alcoolique ou hydro-alcoolique ou d'une suspension huileuse, d'une émulsion de consistance plus ou moins fluide et notamment liquide ou semi-liquide, obtenue par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), d'une émulsion solide (H/E) ou (E/H), d'un gel aqueux, hydro-alcoolique ou huileux plus ou moins fluide ou solide, d'une poudre libre ou compactée à utiliser telle quelle ou à incorporer dans un milieu physiologiquement acceptable, ou encore de microcapsules ou microparticules, de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique. Elle peut ainsi se présenter sous forme d'une lotion, sérum, lait, crème H/E ou E/H, d'onguent, pommade, baume, patch, tampon imbibé.

On peut également envisager une composition sous forme de mousse ou encore sous forme de spray ou d'aérosol comprenant alors un agent propulseur sous pression.

En particulier la composition à application sur le cuir chevelu ou les cheveux peut se présenter sous forme d'une lotion de soin capillaire, par exemple d'application journalière ou bi-hebdomadaire, d'un shampoing ou d'un après-shampoing capillaire, en particulier d'application bi-hebdomadaire ou hebdomadaire, d'un savon liquide ou solide de nettoyage du cuir chevelu d'application journalière, d'un produit de mise en forme de la coiffure (laque, produit pour mise en pli, gel coiffant), d'un masque traitant, d'une crème ou d'un gel moussant de nettoyage des cheveux. Elle peut encore se présenter sous forme de teinture ou de mascara capillaire à appliquer au pinceau ou au peigne.

Par ailleurs, pour une application topique sur les cils et les poils, la composition à laquelle s'applique l'invention peut se présenter sous forme d'un mascara, pigmenté ou non, à appliquer à la brosse sur les cils ou encore sur les poils de barbe ou de moustache.

Pour une composition à usage par injection, la composition peut se présenter sous forme de lotion aqueuse ou de suspension huileuse. Pour un usage par voie orale, la composition peut se présenter sous forme de capsules, de granulés, de sirops buvables ou de comprimés.

Selon un mode de réalisation particulier, la composition selon l'invention se présente sous forme de crème ou lotion capillaire, de shampooing, d'après-shampooing capillaire, de mascara capillaire ou pour cils.

- 5 Les quantités des différents constituants du milieu physiologique de la composition selon l'invention sont ceux généralement utilisées dans les domaines considérés. En outre, ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

- 10 Lorsque la composition est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 2 % à 80 % en poids, et de préférence de 5 % à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. La phase aqueuse est ajustée en fonction de la teneur en phase grasse et en composé(s) (I) ainsi que de celle des éventuels ingrédients additionnels, pour obtenir 100% en poids. En pratique la phase aqueuse représente de 5 % à 99,9% du poids total de la composition.

- 15 La phase grasse peut contenir des composés gras ou huileux, liquides à température ambiante (25°C) et pression atmosphérique (760 mm de Hg), généralement appelés huiles. Ces huiles peuvent être compatibles ou non entre elles et former une phase grasse liquide macroscopiquement homogène ou un système bi- ou triphasique.

- 20 La phase grasse peut, en plus des huiles, contenir des cires, des gommes, des polymères lipophiles, des produits "pâteux" ou visqueux contenant des parties solides et des parties liquides.

- 25 La phase aqueuse contient de l'eau et éventuellement un ingrédient miscible en toute proportion à l'eau comme les alcools inférieurs en C_1 à C_8 tel que l'éthanol, l'isopropanol, les polyols comme le propylène glycol, le glycérol, le sorbitol ou encore l'acétone ou l'éther.

- 30 Les émulsifiants et co-émulsifiants utilisés pour l'obtention d'une composition sous forme d'émulsion sont ceux généralement utilisés dans les domaines cosmétique et pharmaceutique. Leur nature est, en outre, fonction du sens de l'émulsion. En pratique, l'émulsifiant et éventuellement le co-émulsifiant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,1 % à 30 % en poids, de préférence de 0,5 à 20 % en poids et mieux de 1 à 8%. L'émulsion peut, en outre, contenir des vésicules lipidiques et notamment des liposomes.
- 35

Lorsque la composition est sous forme d'une solution ou d'un gel huileux, la phase grasse peut représenter plus de 90 % du poids total de la composition.

5 Avantageusement pour une application capillaire, la composition est une solution ou suspension aqueuse, alcoolique ou hydro-alcoolique et mieux une solution ou suspension eau/éthanol. La fraction alcoolique peut représenter de 5% à 99,9% et mieux de 8% à 80%.

10 Pour une application mascara, la composition est une dispersion de cire-dans-eau ou de cire-dans-huile, une huile gélifiée, un gel aqueux, pigmenté ou non.

15 La composition de l'invention peut comprendre, en outre, d'autres ingrédients usuellement utilisés dans les domaines concernés, choisis parmi les solvants, les épaississants ou gélifiants de phase aqueuse ou de phase huileuse, les matières colorantes solubles dans le milieu de la composition, les particules solides du type charges ou pigments, les antioxydants, les conservateurs, les parfums, les électrolytes, les neutralisants, les polymères filmogènes, les agents bloqueurs d'U.V. comme les filtres solaires, les actifs cosmétiques et pharmaceutiques à action bénéfique pour la peau et/ou les fibres kératiniques, autres que les composés de formule (I) ou (II), leurs
20 mélanges. Ces additifs peuvent être présents dans la composition selon les quantités généralement utilisées dans le domaine cosmétique et dermatologique et notamment à raison de 0,01 à 50% du poids total de la composition et mieux de 0,1 à 20% et par exemple de 0,1 à 10 %.

25 Bien entendu l'homme du métier veillera à choisir les éventuels additifs complémentaires et/ou leur quantité de telle manière que les propriétés avantageuses de la composition selon l'invention, en particulier à savoir l'inhibition notamment spécifique de la 15-PGDH ou l'augmentation de la densité des fibres kératiniques (capillaire ou cils), ne soient pas ou substantiellement pas, altérées par l'adjonction
30 envisagée.

Comme solvants utilisables dans l'invention, on peut citer les alcools inférieurs en C_2 à C_8 comme l'éthanol, l'isopropanol, le propylène glycol et certaines huiles cosmétiques légères comme les alcanes en C_6 à C_{15} .

35

Comme huiles utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles d'origine minérale (huile de vaseline, isoparaffine hydrogénée), les huiles d'origine végétale (fraction

- liquide du beurre de karité, huile de tournesol, d'abricot, alcool ou acide gras), les huiles d'origine animale (perhydrosqualène), les huiles de synthèse (ester d'acide gras, huile de Purcellin), les huiles siliconées (polydiméthylsiloxane linéaire ou cyclique, phényltriméthicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). Comme cires, on peut
- 5 citer les cires siliconées, les cires d'abeille, de riz, de candellila, de carnauba, de paraffine ou de polyéthylène.

- Comme émulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple le stéarate ou laurate de glycérol, les stéarates ou oléates de sorbitol, les alkyl
- 10 diméthiconocopolyol (avec alkyle ≥ 8) et leurs mélanges pour une émulsion E/H. On peut aussi utiliser le monostéarate ou monolaurate de polyéthylène glycol, le stéarate ou oléate de sorbitol polyoxyéthyléné, les diméthiconocopolyols et leurs mélanges pour une émulsion H/E.

- 15 Comme gélifiants hydrophiles utilisables dans l'invention, on peut citer les polymères carboxyvinyliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides tels que l'hydroxypropylcellulose, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les Bentones, les sels métalliques
- 20 d'acides gras comme les stéarates d'aluminium, la silice traitée hydrophobe, l'éthylcellulose, leurs mélanges.

- La composition peut contenir un actif cosmétique ou pharmaceutique autre que les composés de formule (I) qui peut être hydrophile et choisi parmi les protéines ou les
- 25 hydrolysats de protéine, les acides aminés, les polyols, l'urée, l'allantoïne, les sucres et les dérivés de sucre, les vitamines hydrosolubles, les extraits végétaux (ceux d'Iridacées ou de soja) et les hydroxy-acides (acides de fruit ou salicylique) ; ou lipophile et choisi parmi le rétinol (vitamine A) et ses dérivés notamment ester (palmitate de rétinol), le tocophérol (vitamine E) et ses dérivés notamment ester
- 30 (acétate de tocophérol), les acides gras essentiels, les céramides, les huiles essentielles, les dérivés de l'acide salicylique comme le n-octanoyl-5 salicylique, les esters des hydroxy-acides, les phospholipides comme la lécithine, leurs mélanges.

- Selon un mode particulier de réalisation de l'invention, on peut associer au composé
- 35 de formule (I) ou de l'un de ses sels, au moins un composé actif additionnel favorisant la repousse et/ou limitant la chute des fibres kératiniques (cheveux ou cils). Ces composés actifs additionnels sont notamment choisis parmi les inhibiteurs de

lipoxgénase tels que décrits dans EP 0648488, les inhibiteurs de bradykinine décrits notamment dans EP 0845700, les prostaglandines et leurs dérivés notamment ceux décrits dans WO 98/33497, WO 95/11003, JP 97-100091, JP 96-134242, les agonistes ou antagonistes des récepteurs des prostaglandines, les analogues non prostanoïques
 5 de prostaglandines tels que décrits dans EP 1175891 et EP 1175890, WO 01/74307, WO 01/74313, WO 01/74314, WO 01/74315 ou WO 01/72268, leurs mélanges.

Comme autres composés actifs additionnels favorisant la pousse des fibres
 10 kératiniques (notamment du cheveu) pouvant être présents dans la composition selon l'invention. on peut citer les vasodilatateurs, les antiandrogènes, les cyclosporines et leurs analogues, les antimicrobiens et antifongiques, les anti-inflammatoires, les rétinoïdes, seuls ou en mélange.

Les vasodilatateurs utilisables sont notamment les agonistes des canaux potassium
 15 incluant le minoxidil ainsi que les composés décrits dans les brevets US 3 382247, 5 756092, 5 772990, 5 760043, 5 466694, 5 438058, 4 973474, la cromakalim, le nicorandil et le diaxozide, seuls ou en association.

Les anti-androgènes utilisables incluent notamment les inhibiteurs stéroïdiens ou non
 20 stéroïdiens de 5 α -réductase, comme le finastéride et les composés décrits dans US 5 516779, l'acétate de cyprostérone, l'acide azélaïque, ses sels et ses dérivés et les composés décrits dans US 5 480913, le flutamide, l'oxendolone, la spironolactone, le diéthylstilbestrol et les composés décrits dans les brevets US 5 411981, 5 565467 et 4 910226.

25

Les composés anti-microbiens ou antifongiques peuvent être choisis parmi les dérivés du sélénium, l'octopirox, le triclocarban, le triclosan, le pyrithione zinc, l'itraconazole, l'acide asiatic, l'hinokitiol, la mipirocine, les tétracyclines, notamment l'érythromycine et les composés décrits dans EP 0680745, le chlorhydrate de clindamycine, le peroxyde de
 30 benzoyl ou de benzyle, la minocycline et les composés appartenant à la classe des imidazoles tels que l'éconazole, le kétoconazole ou le miconazole ou leurs sels, les esters d'acide nicotinique, dont notamment le nicotinate de tocophérol, le nicotinate de benzyle et les nicotinates d'alkyles en C₁-C₆ comme les nicotinates de méthyle ou d'hexyle.

35

Les anti-inflammatoires peuvent être choisis parmi les anti-inflammatoires stéroïdiens comme les glucocorticoïdes, les corticostéroïdes (par exemple : l'hydrocortisone) et les

anti-inflammatoires non stéroïdiens comme l'acide glycyrrhétinique, l' α -bisabolol, la benzydamine, l'acide salicylique et les composés décrits dans EP 0770399, WO 94/06434 et FR 2268523.

- 5 Les rétinoïdes peuvent être choisis parmi l'isotrétinoïne, l'acitrétine et le tazarotène.

Comme autres composés actifs pour favoriser la pousse et/ou limiter la chute des fibres kératiniques (notamment des cheveux) utilisables en association avec le composé de formule (I), on peut citer l'aminexil, le 6-O-[(9Z,12Z)-octadéca-9,12-
 10 diénoyl]hexapyranose, le chlorure de benzalkonium, le chlorure de benzéthonium, le phénol, l'œstradiol, le maléate de chlorphéniramine, les dérivés de chlorophylline, le cholestérol, la cystéine, la méthionine, le menthol, l'huile de menthe poivrée, le panthoténate de calcium, le panthénol, le résorcinol, les activateurs de la protéine kinase C, les inhibiteurs de la glycosidase, les inhibiteurs de glycosaminoglycanase,
 15 les esters d'acide pyroglutamique, les acides hexosaccharidiques ou acyl-hexosaccharique, les éthylènes aryl substitués, les amino-acides N-acylés, les flavonoïdes, les dérivés et analogues d'ascomycine, les antagonistes d'histamine, les saponines, les inhibiteurs de protéoglycanase, les agonistes et antagonistes d'estrogènes, les pseudotérines, les cytokines et les promoteurs de facteurs de
 20 croissance, les inhibiteurs d'IL-1 ou d'IL-6, les promoteurs d'IL-10, les inhibiteurs de TNF, les benzophénones et l'hydantoïne, l'acide rétinoïque ; les vitamines comme la vitamine D, les analogues de la vitamine B12 et le panthoténol ; les triterpènes comme l'acide ursolique et les composés décrits dans les brevets US 5529769, US 5468888, US 5631282 ; les agents antiprurigineux comme la thénaldine, la triméprazine ou la
 25 cyproheptadine ; les antiparasitaires, en particulier le métronidazole, le crotamiton ou les pyréthri-noïdes ; les agents antagonistes de calcium, comme la cinnarizine, le diltiazem, la nimodipine, vérapamil, l'alvérine et la nifédipine ; les hormones telles que l'estriol ou ses analogues, la thyroxine et ses sels, la progestérone ; les agonistes du récepteur FP (récepteur aux prostaglandines du type F) tels que le latanoprost, le
 30 bimatoprost, le travoprost, l'unoprostone ; leurs mélanges.

Avantageusement, la composition selon l'invention comprend au moins un inhibiteur de la 15-PGDH tel que défini précédemment et au moins une prostaglandine ou un dérivé de prostaglandine comme par exemple les prostaglandines de la série 2 dont
 35 notamment PGF2- α et PGE2 sous forme saline ou ester (exemple les isopropyl esters), leurs dérivés comme le 16,16 diméthyl PGE2, le 17 phényl PGE2, le 16,16 diméthyl PGF2- α , le 17 phényl PGF2- α les prostaglandines de la série 1 comme le 11

déoxy prostaglandine E1, le 1 déoxy prostaglandine E1 sous forme saline ou ester, leurs analogues notamment le latanoprost, le travoprost, le fluprostenol, le cloprosténol, le viprostol, le butaprost, le misoprostol, leurs sels ou leurs esters.

- 5 De manière avantageuse, la composition contient au moins un agoniste non prostanoïque des récepteurs EP2 et/ou EP4 notamment tel que décrit dans EP 1175892.

- 10 On peut également envisager que la composition comprenant au moins le composé de formule (I), salifié ou non soit sous forme liposomée, telle que notamment décrite dans le document WO 94/22468. Ainsi, le composé encapsulé dans les liposomes peut être délivré sélectivement au niveau du follicule pileux.

- 15 La composition selon l'invention peut être appliquée notamment sur les zones alopéciques du cuir chevelu et des cheveux d'un individu, et éventuellement laissée en contact plusieurs heures et éventuellement rincée.

- 20 On peut, par exemple, appliquer sur la chevelure et le cuir chevelu, la composition contenant une quantité efficace d'un composé de formule (I), salifié ou non, le soir, garder celle-ci au contact toute la nuit et éventuellement effectuer un shampoing le matin. Ces applications peuvent être renouvelées quotidiennement pendant un ou plusieurs mois suivant les individus.

- 25 Avantageusement, dans le procédé selon l'invention, on applique sur les zones à traiter du cuir chevelu entre 5 et 500 µl d'une solution ou composition telle que définie précédemment, comprenant de 0,001% à 5 % d'inhibiteur de la 15-PGDH.

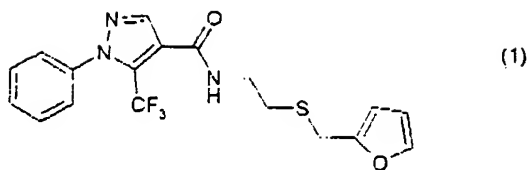
EXEMPLES

- 30 On va maintenant donner à titre d'illustration des exemples de réalisation de l'invention qui ne sauraient limiter en aucune façon sa portée.

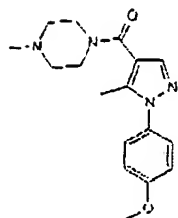
EXEMPLES 1 A 8 :

- 35 Comme exemple de composé pyrazolique de formule (I) utilisable dans l'invention on peut citer les composés suivants :

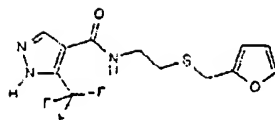
Composé 1



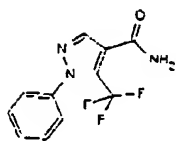
Composé 2



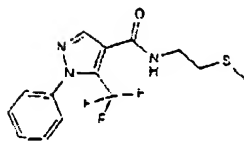
Composé 3



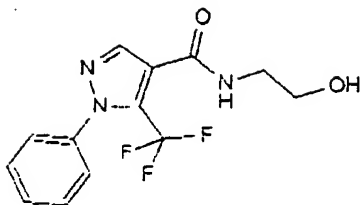
Composé 4



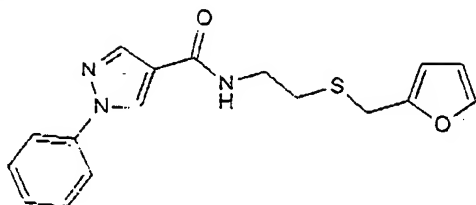
Composé 5



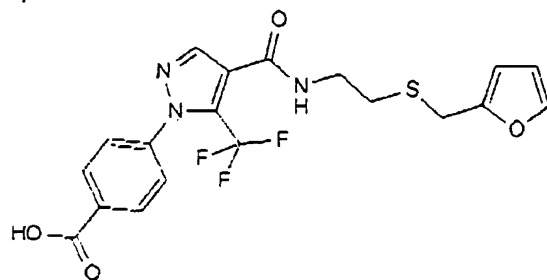
Composé 6



Composé 7



Composé 8

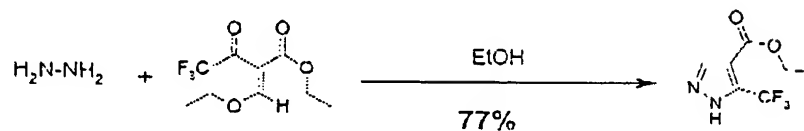


On donne ci-après les exemples de synthèse des composés 3, 5, 6, 7 et 8.

SYNTHESE DU COMPOSE 3

Synthèse du ethyl-5-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carboxylate

5



Réactifs :

Ethyl 2-(ethoxymethylene-4,4,4-trifluoro)-3-oxobutyrat

 $C_9H_{11}F_3O_4$ PM : 240,18 m = 4,49 g 18,71 mmol/1 eq.Hydrazine (1M Tétrahydrofuranne) H_4N_2 V = 18,71 mL 18,71 mmol/1 eq.

5 Ethanol V = 25 mL

Mode opératoire :

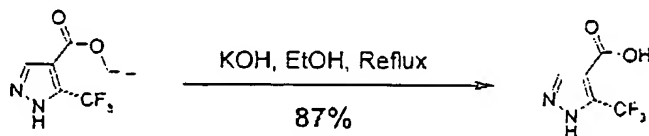
Dans un réacteur tricol de 100mL, sous argon et sous agitation magnétique, une solution d'hydrazine 1M (THF) est additionnée sur 25mL d'éthanol. La suspension est
 10 refroidie à $-15^{\circ}C$ (bain CCl_4/N_2) et l'oxobutyrat est additionné en 30 minutes, goutte à goutte sur l'hydrazine.

Après 2h30 à température ambiante, aucune évolution n'étant visible par Chromatographie sur Couche Mince, le milieu réactionnel est chauffé au reflux de
 15 l'éthanol (EtOH) pendant 16 heures. Une fois revenu à température ambiante, le solvant est alors évaporé et le solide obtenu est lavé deux fois par 10ml de pentane et filtré sur fritté.

20 3g d'un solide blanc cristallin sont ainsi récupérés. (Rendement : 77%).

Analyses :Solide beige dont la structure obtenue est conforme (RMN 1H) (RMN ^{13}C).Synthèse du 5-trifluorométhyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid

25

Réactifs :

Ethyl 5-trifluorométhyl-1H-pyrazole-4-carboxylate

30 $C_7H_7N_2O_2F_3$ PM : 208,14 m = 2,97 g 14,3 mmol/1 eq.Hydroxide de sodium $HNaO$ PM : 39,99 m = 5,71 g 142 mmo/10 eq.

Ethanol V = 30 mL

Mode opératoire :

Dans un réacteur de 250mL sous agitation magnétique, le pyrazole est solubilisé dans l'éthanol. Après 15 minutes à température ambiante, une solution de soude 1,2N (120mL d'eau) est additionnée. Le milieu réactionnel est alors placé au reflux pendant 18h.

La solution est ensuite ramenée à 10°C puis acidifiée par HCl 1N. Après évaporation sous pression réduite de la totalité de l'éthanol et des deux tiers de l'eau, le précipité blanc formé est récupéré par filtration sur fritté, lavé à l'eau puis séché sous vide poussé.

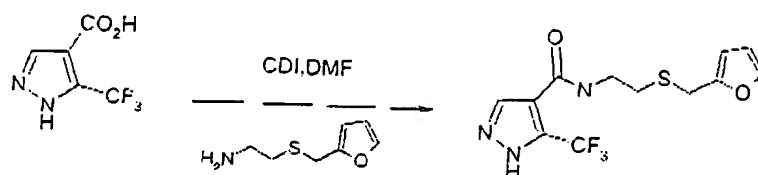
La fine poudre blanche (2,30g) obtenue est caractérisée et correspond au produit attendu (Rendement : 87%).

15 Analyses :

Solide blanc dont la structure obtenue est conforme (RMN ^1H) (RMN ^{13}C).

Synthèse du N-{2-[(2-furylméthyl)thio]éthyl}-5-trifluorométhyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid

20

Réactifs :

25	5-trifluorométhyl-1H-pyrazole -4-carboxylic acid	$\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_3$	PM : 180,08	m = 0,80 g	4,44
				mmol/1 eq	
	Carbonyl diimidazole (CDI)	$\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_4\text{O}$	PM : 162,15	m = 0,815 g	5,39
				mmol/1,4 eq.	
	2-(furfurylthio)éthylamine	$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NOS}$	PM : 157,234	m = 3,22 g	21,9
				mmol/4,6 eq.	
30	DiMéthylFormamide			V = 10 mL	

Mode opératoire :

Dans un réacteur de 100mL sous azote et sous agitation magnétique, le pyrazole est solubilisé dans le DMF. CDI est alors additionné rapidement en une seule portion et

- le mélange est maintenu sous agitation pendant 45 minutes environ. Un produit insoluble persistant est observé. L'amine est ensuite additionnée à la seringue avec un goutte à goutte rapide. Après une nuit d'agitation, le milieu réactionnel est noyé sur 100mL d'un mélange glace/eau. Le précipité blanc formé est récupéré par
- 5 filtration et le filtrat est extrait à l'acétate d'éthyle (2*25mL). La phase organique est jointe au précipité et concentrée à sec.

- Ce mélange brut est alors chromatographié sur gel de silice (chromatographie Flash, élution hexane/ acétate d'éthyle 3/1, 1% ammoniacale). La fraction correspondant au
- 10 produit attendu (R_f : 0,45 dans $\text{CH}_2\text{Cl}_2/1\% \text{ NH}_3$) est alors isolée et concentrée à sec. L'huile obtenue est reprise dans 2mL d'éthanol et noyée sur 100mL d'un mélange glace/eau. Le précipité obtenu est récupéré par filtration, filtré sur fritté et concentré à sec.

- 15 402mg d'un solide blanc sont ainsi obtenus (Rendement : 30%).

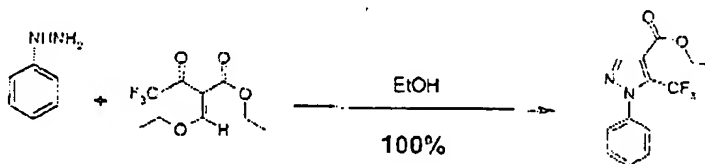
Analyses :

Solide blanc

- RMN ^1H : (DMSO); 7,93 (s, 1H, CH pyrazole), 7,26 (s, 1H, CH furyl), 7,19 (m, 2H, NH +
- 20 CONH), 6,10 (d, 2H, H furyl), 3,61 (s, 2H, CH_2), 3,37 (q, 2H, CH_2), 2,43 (t, 2H, CH_2).
- RMN ^{13}C : (DMSO/ CDCl_3); 158,43 (CONH), 143,1 (CH), 111,4 (2CH), 108,7 (CH), 39,3 (CH_2), 32,1 (CH_2), 28,8 (CH_2). Carbones quaternaires non visibles du fait de la faible quantité de composé dans le tube.

25 SYNTHESE DES COMPOSES 5 et 6

Synthèse du ethyl 5-methyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carboxylate



30 Réactifs :

Ethyl 2-(ethoxymethylene-4,4,4-trifluoro-3-oxobutyrat

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_4$ PM : 240,18 m = 15,00 g 62 mmol / 1 eq.

Phénylhydrazine $C_7H_8N_2O_2$ PM : 108,14 m = 6,38 g 60 mmol/1,1 eq.
 Ethanol V = 500 mL

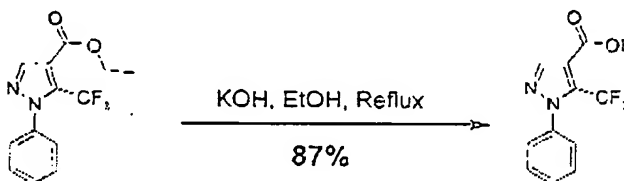
Mode opératoire :

- 5 Dans un réacteur tricol d'1L, sous argon et sous agitation magnétique, la phénylhydrazine est placée en suspension dans 500mL d'éthanol absolu. La solution est refroidie à -15°C (bain CCl_4/N_2) et l'oxobutyrat est additionné en 45 minutes au goutte à goutte sur l'hydrazine. Après 4h à température ambiante, la solution est concentrée à sec. La poudre jaune obtenue est lavée au pentane, séchée sous vide
- 10 et 18,5g d'un solide blanc sont ainsi isolés (Rendement : sup. 100%).

Analyses :

Solide blanc dont la structure obtenue est conforme (RMN ^1H) (H: RMN ^{13}C).

15 Synthèse du ethyl 5-methyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carboxylate



Réactifs :

- 20 . Ethyl 5-trifluoro methyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carboxylate
 $C_{21}H_{17}N_2O_4F_3$ PM : 418,37 m = 18,5 g 65 mmol/1 eq.
 . Hydroxyde de potassium (85%) HKO PM : 56,11 m = 6,43 g 97,5 mmol/1,5 eq.
 . Ethanol V = 150 mL

25 Mode opératoire :

- Dans un réacteur de 250mL sous agitation magnétique, le pyrazole est additionné sur une solution de potasse dans l'éthanol. Après 15 minutes à température ambiante, le milieu réactionnel est alors placé au reflux pendant 3h. Une fois ramenée à température ambiante, la solution est additionnée sur 600mL d'eau. Le mélange est
- 30 lavé 3 fois par 250mL d'éther. La phase aqueuse est acidifiée par HCl 37% jusqu'à pH=1. L'éthanol résiduel est évaporé et un précipité jaune apparaît en solution. Le

précipité est filtré sur fritté, lavé à l'eau et séché sous vide poussé pendant 72 heures.

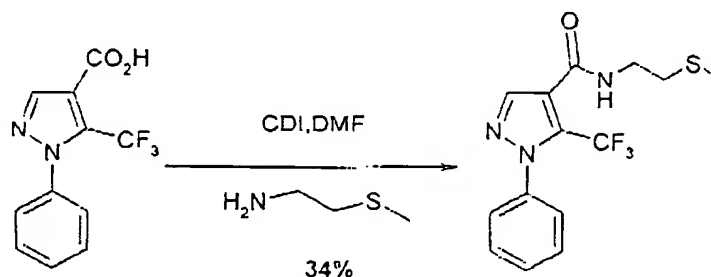
14,5g d'une poudre jaune sont ainsi obtenus (Rendement : 87%).

5

Analyses : Solide jaune dont la structure obtenue est conforme (RMN ^1H) (RMN ^{13}C).

Synthèse du N-(2-méthylthio-ethyl)-1-phenyl-5-trifluorométhyl-1H-pyrazole-4-carboxamide (composé 5)

10



Réactifs :

- 15 . 1-phényl-5-trifluorométhyl 1H pyrazole-carboxylic acid - $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2$ PM : 188,19
 $m = 1,20 \text{ g}$ 4,71 mmol/1 eq
- . Carbonyl diimidazole (CDI) $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_4\text{O}$ PM : 162,15 $m = 0,88 \text{ g}$ 5,42 mmol/
1.15 eq.
- . 2-thiométhyl-éthylamine $\text{C}_3\text{H}_9\text{NS}$ PM : 91,18 $m = 2,00 \text{ g}$ 21,97 mmol/
4,7 eq.
- 20 . DMF $V = 8,3 \text{ mL}$

Mode opératoire :

- Dans un réacteur sous azote et sous agitation magnétique, le pyrazole est solubilisé dans le DMF. CDI est alors additionné rapidement en une seule portion et le mélange
- 25 est maintenu sous agitation pendant 20 minutes environ. L'amine est ensuite additionnée à la seringue avec un goutte à goutte rapide. Après 3h d'agitation, le suivi CCM de la réaction indique la disparition de la totalité du produit de départ.

- Le milieu réactionnel est ensuite noyé sur 80mL d'un mélange glace/eau. Le précipité
- 30 blanc formé après 15 minutes d'agitation est alors récupéré par filtration sur fritté et séché par succion. Le solide orangé obtenu est alors repris dans 50mL d'éther

éthylque, lavé une fois à l'eau et séché sur sulfate de sodium. Après filtration sur fritté et évaporation sous vide partiel, 0,8g d'un solide jaune sont ainsi obtenus. Repris à nouveau dans 50 mL de dichlorométhane puis séché sur sulfate de sodium, le produit est chromatographié sur silice (élution : hexane-acétate d'éthyle 7/3) puis
 5 recristallisé dans le toluène pour donner 530mg d'un solide blanc. (Rendement : 34%) caractérisé par RMN sous forme monohydrate (pic à 1,6ppm).

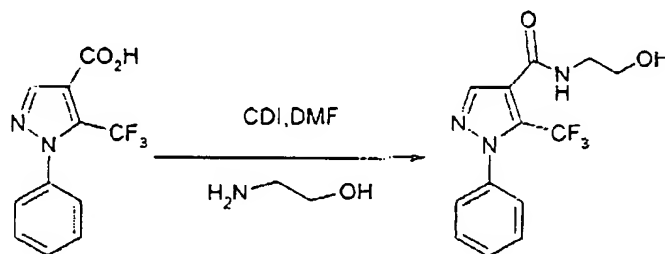
Analyses :

Solide blanc

10 RMN ^1H : (CDCl_3) : 7,93 (s, 1H, H pyrazole), 7,52-7,32 (m, 5H, H arom.), 6,35 (m, 1H, NH), 3,68 (q, 2H, CH_2), 2,72 (t, 2H, CH_2), 2,15 (s, 3H, CH_3).
 RMN ^{13}C : (CDCl_3) : 161,7 (CO-NH), 140,0 (CH arom.), 139,6 (C arom.), 130,3 (CH arom.), 129,8 (C), 129,6 (2 CH arom.), 126,2 (2 CH arom.), 121,2 (C), 119 (non visible, CF_3), 38,3 (CH_2), 34,0 (CH_2), 15,2 (CH_3).

15

Synthèse du N-(2-hydroxyethyl)-1-phenyl-5-trifluorométhyl-1H-pyrazole-4-carboxamide (composé 6)



20

Réactifs :

. 1-phenyl-5-trifluorométhyl -1H-pyrazole-carboxylic acid $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$
 PM : 188,19 m = 0,83 g 4,41 mmol/1 eq.
 . Carbonyl diimidazole (CDI) $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_4\text{O}$ PM : 162,15 m = 0,82 g 5,05 mmol/1,15 eq.
 25 . 2-éthanolamine $\text{C}_2\text{H}_7\text{NO}$ PM : 61,08 m = 1,34 g 20,5 mmol/4,7 eq.
 . DMF V = 10 mL

Mode opératoire :

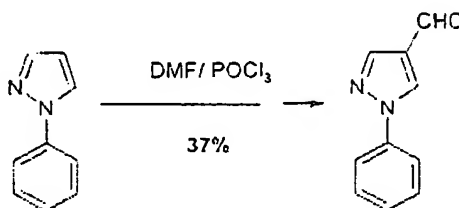
Dans un réacteur sous azote et sous agitation magnétique, le pyrazole est solubilisé dans le DMF. CDI est alors additionné rapidement en une seule portion et le mélange
 30 est maintenu sous agitation pendant 20 minutes environ. L'amine est ensuite

additionnée à la seringue avec un goutte à goutte rapide. Après 3h d'agitation, le suivi CCM de la réaction indique la disparition de la totalité du produit de départ.

- 5 Le milieu réactionnel est ensuite noyé sur 75mL d'un mélange glace/eau. Le précipité blanc formé après 15 minutes d'agitation est alors récupéré par filtration sur fritté et séché par succion. Le solide orangé obtenu est alors repris dans 50mL de dichlorométhane, lavé une fois à l'eau et séché sur sulfate de sodium. Après filtration sur fritté et évaporation sous vide partiel, 1.1g d'un solide jaune sont ainsi obtenus.
- 10 Ce dernier est repris dans un minimum de toluène, mais le produit se révèle partiellement soluble dans le solvant. Le produit est donc recristallisé à froid pour aboutir à la formation de 470mg d'un solide blanc (Rendement : 33%) caractérisé sous forme d'un dérivé associé à 0.5 molécule d'eau.
- 15 Analyses :
Solide blanc
RMN ^1H : (CDCl_3); 7,93 (s, 1H, H pyrazole), 7,60-7,20 (m, 5H, H arom.), 6,48 (m, 1H, NH), 3,85 (t, 2H, CH_2), 3,63 (t, 2H, CH_2), 2,00 (s large, 2H, OH + H_2O).
RMN ^{13}C : (CDCl_3); 162,4 (CO-NH), 140,0 (CH arom.), 139,4 (C arom.), 130,4 (CH arom.), 130,3 (C), 129,6 (2 CH arom.), 126,2 (2 CH arom.), 121,1 (C), 119,8 (q, CF_3).
- 20

SYNTHESE DU COMPOSE 7

Synthèse du 1-phenyl-1H-pyrazole-carbaldehyde



25

Réactifs :

- 1-Phenyl-1H-pyrazole $\text{C}_7\text{H}_5\text{N}$ [75-05-8] PM : 41,05 V = 39,9 mL 77 mmol/1 eq.
DMF $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$ [64-17-5] PM : 46,06 V = 1,1 L
30 Oxychlorure de phosphore [7803-49-8] PM : 33,03 V = 100 mL 1,63 mmol/
2,13 eq.

Mode opératoire : (Réaction de formylation de type Vilsmeier)

Dans un réacteur de 100mL, sous azote et sous agitation magnétique, 10mL de DMF sont chargés et immédiatement refroidis à 0°C à l'aide d'un bain glace/eau. L'oxychlorure de phosphore est additionné à la seringue, goutte à goutte en 12 minutes. Après 1 heure à 0°C, une solution de 1-phenyl-pyrazole (dans 10mL de DMF) est additionnée en 2 minutes à l'aide d'une seringue au cours d'un versement goutte à goutte rapide. Après 5 minutes supplémentaires à 0°C, le mélange est ramené à température ambiante pendant 15 minutes puis placé 2h30 à 100°C. La disparition totale du produit de départ est observée en CCM (Hexane/ Acide acétique (AcOEt) 9/1 ; Rf : 0,35). Une fois revenu à température ambiante, le milieu réactionnel est additionné avec précaution sous hotte sur 20g d'eau glacée.

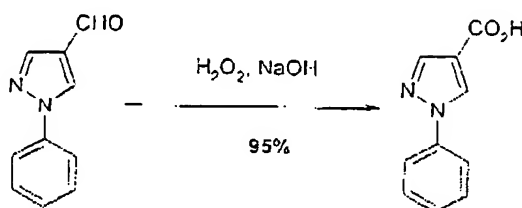
Après 18 heures d'agitation, le mélange est extrait à deux reprises par 250mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques, jointes sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées sur fritté, évaporées à sec puis le résidu est filtré sur un patch de silice sur fritté (élution : Hexane pur, Hexane/CH₂Cl₂ 8/2, Hexane/CH₂Cl₂ 1/1, CH₂Cl₂ 100%) : Les fractions purement chlorées permettent d'isoler 1,17g d'une huile jaune qui cristallise spontanément une fois reprise dans l'hexane. Une seconde fraction (élue à Hexane/CH₂Cl₂ 1/1) reprise à l'hexane permet également d'isoler un solide. Les solides sont joints et lavés 3 fois par 10mL d'hexane pour obtenir 2,21g d'un solide blanc (Rendement 37%).

Analyses :

Solide blanc.

CCM: (dichlorométhane pur): Rf: 0.05 (UV), RMN ¹H, RMN ¹³C.

Synthèse du 1-phenyl-1H-pyrazole-carboxylic acid



Réactifs :

30	1-phenyl-1H-pyrazole carbaldéhyde - C ₁₀ H ₈ N ₂ O	PM : 172,18	m = 2,12 g	12,31 mmol/1 eq.
	H ₂ O ₂ (30% aq.)	H ₂ O ₂	PM : 34,01	m = 8,02 g 70,6 mmol/6,1 eq.
	Hydroxide de sodium	HNaO	PM : 40,0	m = 1,04 g 26 mmol/2,1 eq.

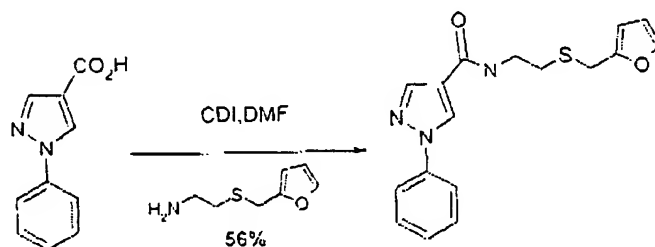
Mode opératoire :

Dans un réacteur tricol de 100mL, sous azote et sous agitation magnétique, la soude est dissoute dans 20mL d'eau. Le pyrazole est alors additionné en une seule fois. Un produit insoluble persistant est observé même à une température de 45-50°C. L'eau oxygénée est additionnée sur la suspension en 6 portions en 50 minutes. Après 5 heures à 50°C, un suivi en CCM permet d'observer la persistance d'une part importante de substrat. 10mL de NaOH 1N (0,4g de NaOH) et 5g d'eau oxygénée sont additionnés. Après une nouvelle heure d'agitation à 50°C, le produit insoluble a totalement disparu et le suivi en CCM permet d'observer la consommation de l'intégralité du produit de départ (Révélation : DiNitroPhénylHydrazine).

Le milieu réactionnel ramené à température ambiante est alors additionné sur 150mL d'un mélange glace/ HCl 2N (2/1). Le précipité blanc formé est filtré sur Büchner après 30 minutes d'agitation et lavé 3 fois à l'eau. Resolubilisé dans 250mL d'acétate d'éthyle, séché sur MgSO₄ puis filtré et évaporé à sec, 2,25g d'un solide blanc sont ainsi isolés (Rendement : 96%).

Analyses :

Solide blanc dont la structure obtenue est conforme (RMN ¹H) (RMN).

Synthèse du N-{2-[(2-furylméthyl)thio]éthyl}-1-phényl-1H-pyrazole-4-carboxamide

25

Réactifs :

. 1-phényl-1H-pyrazole- carboxylic acid C₁₀H₈N₂O₂ PM : 188,19 m = 0,83 g
4,41 mmol/1 eq.

. Carbonyl diimidazole (CDI) C₇H₆N₄O PM : 162,15 m = 0,82 g 5,05

30 mmol/1,15 eq.

. 2-(furfurylthio)-ethylamine C₇H₁₁NOS PM : 157,234 m = 3,23 g 20,5 mmol/4,7 eq.

. DMF V = 10 mL

Mode opératoire :

- Dans un réacteur sous azote et sous agitation magnétique, le pyrazole est solubilisé dans le DMF. CDI est alors additionné rapidement en une seule portion et le mélange
- 5 est maintenu sous agitation pendant 20 minutes environ. L'amine est ensuite additionnée à la seringue avec un versement goutte à goutte rapide. Après 3h30 d'agitation, le suivi en CCM de la réaction indique la disparition de la totalité du produit de départ.
- 10 Le milieu réactionnel est ensuite noyé sur 80mL d'un mélange glace/eau. Le précipité blanc formé après 15 minutes d'agitation est alors récupéré par filtration sur fritté et séché par succion. Le solide orangé obtenu est alors repris dans 50mL de dichlorométhane, lavé une fois à l'eau et séché sur sulfate de sodium. Après filtration sur fritté et évaporation sous vide partiel, 0,8g d'un solide jaune sont ainsi obtenus.
- 15 Ce dernier est chromatographié sur silice (élution : hexane-acétate d'éthyle 7/3) puis recristallisé dans le toluène.
- 0,80g d'un solide beige est ainsi récupéré. (Rendement : 56% ;. Il est caractérisé sous forme d'un composé associé à une demi molécule d'eau.

20

Analyses :

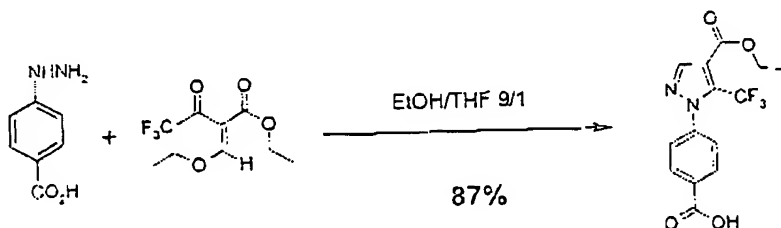
Solide beige

CCM (Hexane/AcOEt 3/7) : Rf = 0,70.

- 25 RMN ¹H : (CDCl₃) ; 8,38 (s, 1H, CH), 7,95 (s, 1H, CH), 7,72 (m, 2H, H arom.), 7,45 (m, 2H, H arom.), 7,36 (m, 2H), 6,31 (m, 3H, 2CH + NH), 3,78 (s, 2H, S-CH₂), 3,60 (q, 2H, N-CH₂), 2,78 (t, 2H, CH₂-S).

RMN ¹³C : (CDCl₃) ; 162,5 (CO), 151,6 (C), 14,5 (CH), 139,7 (2 CH), 139,4 (C), 129,8 (CH), 128,6 (CH), 127,6 (CH), 120,3 (C), 119,7 (CH), 110,8 (CH), 108,1 (CH), 38,2 (CH₂), 31,8 (CH₂), 28,2 (CH₂).

30

SYNTHESE DU COMPOSE 8**Synthèse du 4-[4-(ethoxycarbonyl)-5-methyl-1H-pyrazol-1-yl]benzoic acid**

5

Réactifs :

Ethyl 2-(ethoxymethylene-4,4,4-trifluoro-3-oxobutyrat

 $C_9H_{11}F_3O_4$ PM : 240,18 m = 6,50 g 27,07 mmol / 1 eq.acide 4-hydrazinobenzoïque $C_7H_8N_2O_2$ PM : 152,17 m = 4,12 g 27,07

10 mmol / 1 eq.

Ethanol

V = 90 mL

THF

V = 10 mL

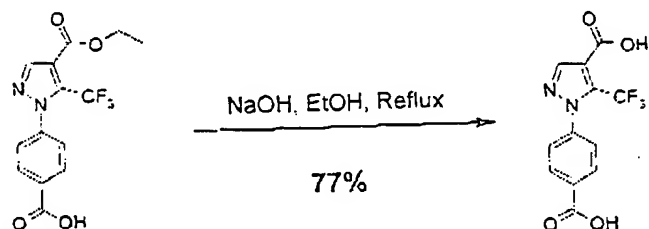
Mode opératoire :

- 15 Dans un réacteur tricol de 250mL, sous argon et sous agitation magnétique, l'acide hydrazinobenzoïque est placé en suspension dans 90mL d'éthanol absolu. 10mL de THF sont additionnés pour favoriser la solubilisation du réactif (sans succès). La suspension est refroidie à -15°C (bain CCl_4/N_2) et l'oxobutyrat est additionné en 30 minutes. goutte à goutte sur l'hydrazine. Après 2h30 à température ambiante, la
- 20 solution est devenue totalement limpide (1 seul spot visible en CCM avec une révélation caractéristique des pyrazoles en UV à 254nm). Le solvant est alors évaporé et le solide jaune obtenu est lavé deux fois par 20ml de pentane et filtré sur fritté. La poudre jaune obtenue est séchée sous vide et 7,70g d'un solide beige sont ainsi isolés (Rendement : 87%).

25

Analyses :Solide beige dont la structure obtenue est conforme (CCM, RMN 1H , RMN ^{13}C).

Synthèse du 1-(4-carboxyphenyl)-5-trifluorométhyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid



5 Réactifs :

4-[4-(ethoxycarbonyl)-5-méthyl-1H-pyrazol-1-yl]-benzoic acid

$C_{14}H_{11}N_2O_5F_3$ PM : 328,24 m = 3,25 g 9,9 mmol/1 eq.

Hydroxyde de sodium HNaO PM : 39.99 m = 1,38 g 150 mmol/15 eq.

Ethanol

V = 30 mL

10

Mode opératoire :

Dans un réacteur de 100mL (muni d'un réfrigérant) sous agitation magnétique, le pyrazole est dissout dans l'éthanol. Après 15 minutes à température ambiante, une solution de soude (1,38g dans 50mL d'eau) est additionnée. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 5 minutes puis placé au reflux pendant 13h.

15

Le mélange est alors ramené à température ambiante et acidifié par une solution d'HCl 3N. Le précipité blanc obtenu est alors filtré sur fritté, rincé à l'eau puis séché à l'évaporateur rotatif puis à la pompe sèche.

20

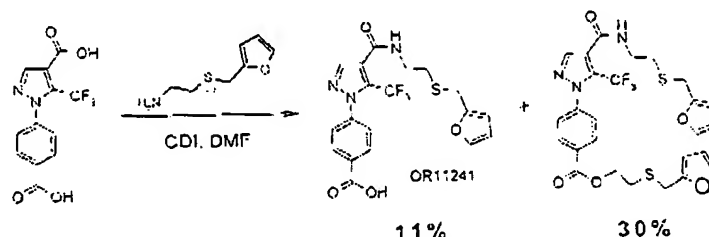
2,03g de solide sont ainsi obtenus (Rendement : 77%).

Analyses :

Solide blanc dont la structure est conforme (RMN 1H , RMN ^{13}C).

25

Synthèse du 4-{4-[(2-{(2-furylméthyl)thioéthyl)amino)carbonyl]-5-trifluorométhyl-1H-pyrazol-1-yl}benzoïc acid



5 Réactifs :

. 1-(4-carboxyphenyl)-5-trifluorométhyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid

$C_{12}H_7N_2O_2F_3$ PM : 268,19 m = 1,03 g 3,04 mmol/1 eq.

. Carbonyl diimidazole (CDI) $C_7H_6N_4O$ PM : 162,15 m = 0,81 g 5,0 mmol/1,3 eq.

. 2-(furfurylthio)-éthylamine $C_7H_{11}NOS$ PM : 157,23 m = 2,25 g 14,3 mmol/4,7 eq.

10 DMF

V = 12 mL

Mode opératoire :

Dans un réacteur sous azote et sous agitation magnétique, le pyrazole est solubilisé dans le DMF. CDI est alors additionné rapidement en une seule portion et le mélange est maintenu sous agitation pendant 30 minutes environ. L'amine est ensuite additionnée à la seringue avec un versement goutte à goutte rapide. Après une nuit d'agitation, le suivi en CCM de la réaction indique la disparition de la totalité du produit de départ.

20 Le milieu réactionnel est ensuite noyé sur 100mL d'un mélange glace/eau. Le précipité blanc formé après 15 minutes d'agitation est alors récupéré par filtration sur fritté et séché par succion. Le solide blanc obtenu est alors analysé (CCM, RMN) et deux produits sont ainsi identifiés. Ce mélange brut est alors chromatographié sur gel de silice (chromatographie Flash, élution hexane/ acétate d'éthyle 2/1 puis 1/1 avec 1%d' acide formique).

La première fraction (R_f : 0,65 dans CH_2Cl_2 pur, 1% HCO_2H) contient 140mg du produit attendu (Rendement 11%). L'identification a été réalisée par RMN par analogie avec les autres composés synthétisés.

30

La seconde fraction (R_f : 0,48) contient 500mg du produit possédant deux fonctions amide (Rendement 30%).

Analyses :

Solide blanc dont la structure obtenue est conforme (RMN ^1H : RMN ^{13}C).

- 5 EXEMPLE 9 : Mise en évidence des propriétés inhibitrices spécifiques de la 15-PGDH des composés de formule (I).

1°) Test sur 15-PGDH

- 10 L'enzyme 15-PGDH est obtenue comme décrit dans la demande FR 02/05067 déposée au nom de L'Oréal, en suspension dans un milieu adapté à une concentration de 0,3 mg/ml puis bloquée à -80°C . Pour les besoins du test, cette suspension est décongelée et stockée dans de la glace.

- 15 Par ailleurs on prépare un tampon Tris 100 mM, pH = 7,4, contenant 0,1 mM de dithiothréitol (D5545, Sigma-Aldrich, L'isle D'Abeau Chesne, BP 701, 38297, Saint Quentin Fallavier), 1,5 mM de β -NAD (N6522, Sigma-Aldrich, L'isle D'Abeau Chesne, BP 701, 38297, Saint Quentin Fallavier), 50 μM de Prostaglandine E_2 (P4172, Sigma-Aldrich, L'isle D'Abeau Chesne, BP 701, 38297, Saint Quentin Fallavier).

- 20 Dans la cuve d'un spectrophotomètre (Perkin-Elmer, Lambda 2) thermostaté à 37°C , dont la longueur d'onde de mesure est réglée à 340 nm, sont introduits 0,965 ml de ce tampon (préalablement porté à 37°C). 0,035 ml de suspension enzymatique à 37°C sont introduits dans la cuve concomitamment à l'enregistrement (correspondant à une augmentation de la densité optique à 340 nm). La vitesse maximale de réaction est
25 relevée.

Les valeurs essais (contenant les composés (I)) sont comparées à la valeur témoin (sans composé (I)) ; les résultats indiqués représentent le pourcentage d'inhibition de 15-PGDH à la concentration de 50 μM .

30

2°) Test sur PGF Synthase

- L'enzyme PGFS est obtenue comme décrit dans le document FR-A-02/05067, à la concentration de 0,5 mg/ml, en suspension dans un milieu approprié, et bloquée à -80°C . Pour les besoins du test, cette suspension est décongelée et stockée dans la
35 glace.

Par ailleurs, on prépare dans un flacon brun (abri de la lumière) un tampon Tris 100, mM, pH = 6,5 contenant 20 μ M de 9,10 phénanthrène quinone* (P2896, Sigma-Aldrich, L'isle D'Abeau Chesne, BP 701, 38297, Saint Quentin Fallavier) et 100 μ M de β -

5 Fallavier).

* Une solution mère titrant 1 mM est préparée dans de l'éthanol absolu, portée à 40°C ; le flacon est placé dans une cuve à ultrason pour faciliter la solubilisation du produit.

10 Dans la cuve d'un spectrophotomètre (Perkin-Elmer, Lambda 2) thermostaté à 37°C, dont la longueur d'onde de mesure est réglée à 340 nm sont introduits 0,950 ml de ce tampon (préalablement porté à 37°C). 0,05 ml de suspension enzymatique à 37°C sont introduits dans la cuve concomitamment à l'enregistrement (correspondant à une baisse de la densité optique à 340 nm). La vitesse maximale de réaction est relevée.

15 Les valeurs essais (contenant le composé (I)) sont comparées à la valeur témoin (sans composé (I)) ; les résultats indiqués représentent le pourcentage d'inhibition de PGFS, à la concentration de 50 μ M.

Composé	Inhibition				sélectivité
	Pourcentage d'inhibition à 50 μ M de 15-PGDH	Pourcentage d'inhibition à 50 μ M de PGFS	IC _{50dh}	IC _{50fs}	
1	54 %	15 %	-	-	-
2	-	-	10 μ m	> 75 μ m	> 7,5

20 De ce tableau, il ressort que les composés 1 et 2 sont bien des inhibiteurs de 15-PGDH. De plus, il inhibe la 15-PGDH de façon plus sélective que la PGFS.

Les compositions ci-après sont obtenues par les techniques habituelles couramment utilisées dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique.

5 EXEMPLE 10 : Lotion capillaire

- Composé 1	0,80 g
- Propylène glycol	10,00 g
- Alcool isopropylique	qsp 100,00 g

10

On applique cette lotion sur le cuir chevelu, une à deux fois par jour, à raison d'1 ml par application, en massant légèrement le cuir chevelu pour faire pénétrer l'actif. La chevelure est ensuite séchée à l'air libre. Cette lotion permet de diminuer la chute des cheveux et de favoriser leur repousse.

15

EXEMPLE 11 : Lotion capillaire

- Composé 1	1,00 g
- Propylène glycol	30,00 g
20 - Alcool éthylique	40,00 g
- Eau	qsp 100,00 g

25

On applique cette lotion sur le cuir chevelu, une à deux fois par jour, à raison d'1 ml par application, en massant légèrement le cuir chevelu pour faire pénétrer l'actif. La chevelure est ensuite séchée à l'air libre.

On applique cette lotion sur le cuir chevelu, une à deux fois par jour, à raison d'1 ml par application en massant légèrement le cuir chevelu pour faire pénétrer l'actif.

30 EXEMPLE 12 : Lotion capillaire

- Composé 1	0,10 g
- Latanoprost	0,10 g
- Propylène glycol	30,00 g
- Alcool éthylique	40,00 g
35 - Eau	qsp 100,00 g

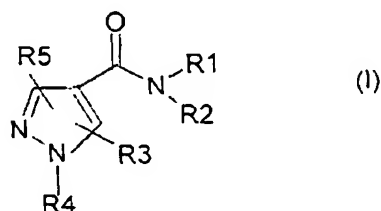
EXEMPLE 13 : Mascara cire/eau

	- Cire d'abeilles	6,00 %
	- Cire de paraffine	13,00 %
	- Huile de jojoba hydrogénée	2,00 %
5	- Polymère filmogène hydrosoluble	3,00 %
	- Stéarate de triéthanolamine	8,00 %
	- Composé 1	1,00 %
	- Pigment noir	5,00 %
	- Conservateur	qs
10	- Eau	qsp 100,00 %

Ce mascara s'applique sur les cils comme un mascara classique avec une brosse à mascara.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'une quantité efficace d'au moins un composé pyrazol-carboxamide de formule (I) ou d'un de ses sels,



dans laquelle :

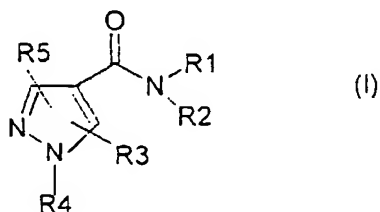
- 15
- R_1 et R_2 sont choisis indépendamment parmi :
 - l'hydrogène,
 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés éventuellement substitués par au moins un substituant T_1 ,
 - les cycles saturés ou insaturés, contenant au moins un hétéroatome choisi
- 20
- parmi O, N, S et les cycles saturés hydrocarbonés, ces cycles contenant de 4 à 7 atomes et pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant T_2 choisi parmi A et R, R_1 et R_2 pouvant en outre former un hétérocycle de 4 à 7 atomes avec l'azote auquel ils sont liés :
- 25
- R_3 et R_5 sont choisis indépendamment parmi :
 - l'hydrogène,
 - A,
 - les halogènes,
- 30
- les groupes OR_6 , SR_6 , $NR_6R'_6$, CN, CF_3 , COR_6 , CSR_6 , $COOR_6$, $COSR_6$, $CSOR_6$, $CSSR_6$, $NR_6COR'_6$, $NR_6CSR'_6$, $OCOR_6$, $SCOR_6$, $CSNR_6R'_6$, SO_2R_6 , $SO_2NR_6R'_6$, $NR_6SO_2R'_6$, $NR_6C(=NR'_6)NR''_6R'''_6$, $SiR_6R'_6R''_6$,
 - les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au
- 35
- moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant T_3 choisi parmi A et R ;

- R_4 est choisi parmi :
 - l'hydrogène,
 - A ,
 - les groupes COR_6 , CSR_6 , $COOR_6$, $CONR_6R'_6$, $CSNR_6R'_6$, SO_2R_6 , $SO_2NR_6R'_6$,
 - 5 - les cycles hydrocarbonés saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, les hétérocycles à 5 atomes contenant de un à quatre hétéroatomes, les hétérocycles à 6 atomes contenant de un à trois hétéroatomes non-adjacents, les hétérocycles à 4 ou 7 atomes contenant de un à trois hétéroatomes, les hétéroatomes étant choisis parmi O, N, S, ces hétérocycles étant saturés ou
 - 10 insaturés, lesdits cycles et lesdits hétérocycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant T_4 choisi parmi A et R ;
- R_6 , R'_6 , R''_6 et R'''_6 sont choisis parmi :
 - 15 - l'hydrogène,
 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés éventuellement substitués par au moins un substituant R' ,
 - les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être
 - 20 accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant R ;
- R est choisi parmi :
 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés,
 - 25 - les halogènes,
 - les groupes OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, CN , CF_3 , COR_7 , CSR_7 , $COOR_7$, $COSR_7$, $CSOR_7$, $CSSR_7$, $NR_7COR'_7$, $NR_7CSR'_7$, $OCOR_7$, $SCOR_7$, $CSNR_7R'_7$, SO_2R_7 , $SO_2NR_7R'_7$, $NR_7SO_2R'_7$, $NR_7C(=NR'_7)NR''_7R'''_7$ et $SiR_7R'_7R''_7$;
- R' est choisi parmi :
 - 30 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés,
 - les halogènes,
 - les groupes OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, CN , CF_3 , COR_7 , CSR_7 , $COOR_7$, $COSR_7$, $CSOR_7$, $CSSR_7$, $NR_7COR'_7$, $NR_7CSR'_7$, $OCOR_7$, $SCOR_7$, $CSNR_7R'_7$, SO_2R_7 ,
 - 35 $SO_2NR_7R'_7$, $NR_7SO_2R'_7$, $NR_7C(=NR'_7)NR''_7R'''_7$ et $SiR_7R'_7R''_7$;

- les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés et/ou comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle ;
- 5 ◦ R_7 , R'_7 , R''_7 et R'''_7 représentent indépendamment l'hydrogène ou un alkyle en C_{1-20} saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ;
- 10 ◦ A représente un radical alkyle en C_{1-20} , saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié éventuellement substitué par au moins un substituant T_5 choisi parmi : R' et les cycles saturés ou insaturés de 4 à 7 atomes contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant R ;
- 15 ◦ T_1 est choisi parmi OR_6 , SR_6 , $NR_6R'_6$, CN , CF_3 , COR_6 , CSR_6 , $COOR_6$, $COSR_6$, $CSOR_6$, $CSSR_6$, $NR_6COR'_6$, $NR_6CSR'_6$, $OCOR_6$, $SCOR_6$, $CSNR_6R'_6$, SO_2R_6 , $SO_2NR_6R'_6$, $NR_6SO_2R'_6$, $NR_6C(=NR'_6)NR''_6R'''_6$, $SiR_6R'_6R''_6$, les halogènes, les cycles saturés ou insaturés de 4 à 7 atomes contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et être substitués par au moins un substituant R,
- 20

comme agent pour induire et/ou stimuler la croissance des fibres kératiniques notamment humaines et/ou freiner leur chute et/ou augmenter leur densité.

- 25 2. Utilisation cosmétique d'au moins un composé pyrazol-carboxamide de formule (I) ou d'un de ses sels,



35 dans laquelle :

- R_1 et R_2 sont choisis indépendamment parmi :

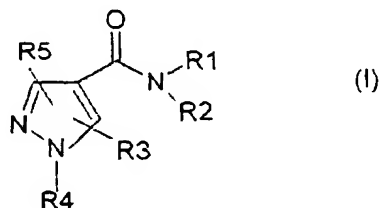
- l'hydrogène,
 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés éventuellement substitués par au moins un substituant T_1 ,
 - les cycles saturés ou insaturés, contenant au moins un hétéroatome choisi parmi O, N, S et les cycles saturés hydrocarbonés, ces cycles contenant de 4 à 7 atomes et pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant T_2 choisi parmi A et R, R_1 et R_2 pouvant en outre former un hétérocycle de 4 à 7 atomes avec l'azote auquel ils sont liés ;
- 5
- 10
- R_3 et R_5 sont choisis indépendamment parmi :
 - l'hydrogène,
 - A,
 - les halogènes,
- 15
- les groupes OR_6 , SR_6 , $NR_6R'_6$, CN , CF_3 , COR_6 , CSR_6 , $COOR_6$, $COSR_6$, $CSOR_6$, $CSSR_6$, $NR_6COR'_6$, $NR_6CSR'_6$, $OCOR_6$, $SCOR_6$, $CSNR_6R'_6$, SO_2R_6 , $SO_2NR_6R'_6$, $NR_6SO_2R'_6$, $NR_6C(=NR'_6)NR''_6R'''_6$, $SiR_6R'_6R''_6$,
 - les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant T_3 choisi parmi A et R ;
- 20
- R_4 est choisi parmi :
 - l'hydrogène,
- 25
- A,
 - les groupes COR_6 , CSR_6 , $COOR_6$, $CONR_6R'_6$, $CSNR_6R'_6$, SO_2R_6 , $SO_2NR_6R'_6$,
 - les cycles hydrocarbonés saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, les hétérocycles à 5 atomes contenant de un à quatre hétéroatomes, les hétérocycles à 6 atomes contenant de un à trois hétéroatomes non-adjacents,
- 30
- les hétérocycles à 4 ou 7 atomes contenant de un à trois hétéroatomes, les hétéroatomes étant choisis parmi O, N, S, ces hétérocycles étant saturés ou insaturés, lesdits cycles et lesdits hétérocycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant T_4 choisi parmi A et R ;
- 35
- R_6 , R'_6 , R''_6 et R'''_6 sont choisis parmi :
 - l'hydrogène,

- les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés éventuellement substitués par au moins un substituant R' ;
 - les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant R ;
- 5
- R est choisi parmi :
 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés,
 - 10 - les halogènes,
 - les groupes OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, CN , CF_3 , COR_7 , CSR_7 , $COOR_7$, $COSR_7$, $CSOR_7$, $CSSR_7$, $NR_7COR'_7$, $NR_7CSR'_7$, $OCOR_7$, $SCOR_7$, $CSNR_7R'_7$, SO_2R_7 , $SO_2NR_7R'_7$, $NR_7SO_2R'_7$, $NR_7C(=NR'_7)NR''_7R'''_7$ et $SiR_7R'_7R''_7$;
- 15
- R' est choisi parmi :
 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés,
 - les halogènes,
 - les groupes OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, CN , CF_3 , COR_7 , CSR_7 , $COOR_7$, $COSR_7$, $CSOR_7$, $CSSR_7$, $NR_7COR'_7$, $NR_7CSR'_7$, $OCOR_7$, $SCOR_7$, $CSNR_7R'_7$, SO_2R_7 , $SO_2NR_7R'_7$, $NR_7SO_2R'_7$, $NR_7C(=NR'_7)NR''_7R'''_7$ et $SiR_7R'_7R''_7$,
 - 20 - les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés et/ou comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle ;
- 25
- R_7 , R'_7 , R''_7 et R'''_7 représentent indépendamment l'hydrogène ou un alkyle en C_1 - C_{20} saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ;
- A représente un radical alkyle en C_1 - C_{20} , saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié éventuellement substitué par au moins un substituant T_5 choisi parmi : R' et les cycles saturés ou insaturés de 4 à 7 atomes contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant R ;
- 30
- 35
- T_1 est choisi parmi OR_6 , SR_6 , $NR_6R'_6$, CN , CF_3 , COR_6 , CSR_6 , $COOR_6$, $COSR_6$, $CSOR_6$, $CSSR_6$, $NR_6COR'_6$, $NR_6CSR'_6$, $OCOR_6$, $SCOR_6$, $CSNR_6R'_6$, SO_2R_6 ,

$\text{SO}_2\text{NR}'_6$, $\text{NR}_6\text{SO}_2\text{R}'_6$, $\text{NR}_6\text{C}(=\text{NR}'_6)\text{NR}''_6\text{R}'''_6$, $\text{SiR}_6\text{R}'_6\text{R}''_6$, les halogènes, les cycles saturés ou insaturés de 4 à 7 atomes contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et être substitués par au moins un substituant R,

dans une composition cosmétique de soin et/ou de maquillage des fibres kératiniques humaines pour induire et/ou stimuler leur croissance, freiner leur chute et/ou augmenter leur densité.

3. Utilisation d'au moins un composé pyrazol-carboxamide de formule (I) ou d'un de ses sels,



dans laquelle :

- R_1 et R_2 sont choisis indépendamment parmi :

 - l'hydrogène,
 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés éventuellement substitués par au moins un substituant T_1 ,
 - les cycles saturés ou insaturés, contenant au moins un hétéroatome choisi parmi O, N, S et les cycles saturés hydrocarbonés, ces cycles contenant de 4 à 7 atomes et pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant T_2 choisi parmi A et R, R_1 et R_2 pouvant en outre former un hétérocycle de 4 à 7 atomes avec l'azote auquel ils sont liés ;
- R_3 et R_5 sont choisis indépendamment parmi :

 - l'hydrogène,
 - A,
 - les halogènes,
 - les groupes OR_6 , SR_6 , $\text{NR}_6\text{R}'_6$, CN , CF_3 , COR_6 , CSR_6 , COOR_6 , COSR_6 , CSOR_6 , CSSR_6 , $\text{NR}_6\text{COR}'_6$, $\text{NR}_6\text{CSR}'_6$, OCOR_6 , SCOR_6 , $\text{CSNR}_6\text{R}'_6$, SO_2R_6 , $\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}'_6$, $\text{NR}_6\text{SO}_2\text{R}'_6$, $\text{NR}_6\text{C}(=\text{NR}'_6)\text{NR}''_6\text{R}'''_6$, $\text{SiR}_6\text{R}'_6\text{R}''_6$,

- les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant T_3 choisi parmi A et R ;

5

- R_4 est choisi parmi :

- l'hydrogène,
- A,
- les groupes COR_5 , CSR_5 , $COOR_5$, $CONR_5R'_5$, $CSNR_5R'_5$, SO_2R_5 , $SO_2NR_5R'_5$,

10

- les cycles hydrocarbonés saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, les hétérocycles à 5 atomes contenant de un à quatre hétéroatomes, les hétérocycles à 6 atomes contenant de un à trois hétéroatomes non-adjacents, les hétérocycles à 4 ou 7 atomes contenant de un à trois hétéroatomes, les hétéroatomes étant choisis parmi O, N, S, ces hétérocycles étant saturés ou insaturés, lesdits cycles et lesdits hétérocycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant T_4 choisi parmi A et R ;

15

- R_6 , R'_6 , R''_6 et R'''_6 sont choisis parmi :

20

- l'hydrogène,
- les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés éventuellement substitués par au moins un substituant R' ,
- les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant R ;

25

- R est choisi parmi :

- les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés,
- les halogènes,
- les groupes OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, CN , CF_3 , COR_7 , CSR_7 , $COOR_7$, $COSR_7$, $CSOR_7$, $CSSR_7$, $NR_7COR'_7$, $NR_7CSR'_7$, $OCOR_7$, $SCOR_7$, $CSNR_7R'_7$, SO_2R_7 , $SO_2NR_7R'_7$, $NR_7SO_2R'_7$, $NR_7C(=NR'_7)NR''_7R'''_7$ et $SiR_7R'_7R''_7$;

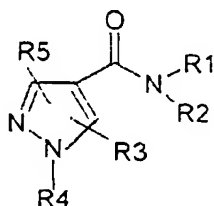
30

35

- R' est choisi parmi :

- les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés,
- les halogènes,

- les groupes OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, CN , CF_3 , COR_7 , CSR_7 , $COOR_7$, $COSR_7$, $CSOR_7$, $CSSR_7$, $NR_7COR'_7$, NR_7CSR_7 , $OCOR_7$, $SCOR_7$, $CSNR_7R'_7$, SO_2R_7 , $SO_2NR_7R'_7$, $NR_7SO_2R'_7$, $NR_7C(=NR'_7)NR''_7R'''_7$ et $SiR_7R'_7R''_7$,
 - les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés et/ou comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle ;
- 5
- R_7 , R'_7 , R''_7 et R'''_7 représentent indépendamment l'hydrogène ou un alkyle en C_1 - C_{20} saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ;
- 10
- A représente un radical alkyle en C_1 - C_{20} , saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié éventuellement substitué par au moins un substituant T_5 choisi parmi : R' et les cycles saturés ou insaturés de 4 à 7 atomes contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés,
- 15
- comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant R ;
- T_1 est choisi parmi OR_6 , SR_6 , $NR_6R'_6$, CN , CF_3 , COR_6 , CSR_6 , $COOR_6$, $COSR_6$, $CSOR_6$, $CSSR_6$, $NR_6COR'_6$, $NR_6CSR'_6$, $OCOR_6$, $SCOR_6$, $CSNR_6R'_6$, SO_2R_6 , $SO_2NR_6R'_6$, $NR_6SO_2R'_6$, $NR_6C(=NR'_6)NR''_6R'''_6$, $SiR_6R'_6R''_6$, les halogènes, les cycles saturés ou insaturés de 4 à 7 atomes contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés,
- 20
- comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et être substitués par au moins un substituant R,
- 25
- pour la préparation d'une composition de soin ou de traitement des fibres kératiniques humaines, destinée à induire et/ou stimuler la croissance desdites fibres et/ou freiner leur chute et/ou augmenter leur densité.
4. Utilisation d'au moins un composé pyrazol-carboxamide de formule (I) ou de l'un de ses sels,
- 30



(I)

35

dans laquelle :

- R_1 et R_2 sont choisis indépendamment parmi :
 - 5 - l'hydrogène,
 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés éventuellement substitués par au moins un substituant T_1 ,
 - les cycles saturés ou insaturés, contenant au moins un hétéroatome choisi parmi O, N, S et les cycles saturés hydrocarbonés, ces cycles contenant de 4 à 10 7 atomes et pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant T_2 choisi parmi A et R, R_1 et R_2 pouvant en outre former un hétérocycle de 4 à 7 atomes avec l'azote auquel ils sont liés ;
- 15 ◦ R_3 et R_5 sont choisis indépendamment parmi :
 - l'hydrogène,
 - A,
 - les halogènes,
 - les groupes OR_6 , SR_6 , $NR_6R'_6$, CN , CF_3 , COR_6 , CSR_6 , $COOR_6$, $COSR_6$, $CSOR_6$, 20 $CSSR_6$, $NR_6COR'_6$, $NR_6CSR'_6$, $OCOR_6$, $SCOR_6$, $CSNR_6R'_6$, SO_2R_6 , $SO_2NR_6R'_6$, $NR_6SO_2R'_6$, $NR_6C(=NR'_6)NR''_6R'''_6$, $SiR_6R'_6R''_6$,
 - les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être 25 substitués par au moins un substituant T_3 choisi parmi A et R ;
- R_4 est choisi parmi :
 - l'hydrogène,
 - A,
 - 30 - les groupes COR_6 , CSR_6 , $COOR_6$, $CONR_6R'_6$, $CSNR_6R'_6$, SO_2R_6 , $SO_2NR_6R'_6$,
 - les cycles hydrocarbonés saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, les hétérocycles à 5 atomes contenant de un à quatre hétéroatomes, les hétérocycles à 6 atomes contenant de un à trois hétéroatomes non-adjacents, les hétérocycles à 4 ou 7 atomes contenant de un à trois hétéroatomes, les 35 hétéroatomes étant choisis parmi O, N, S, ces hétérocycles étant saturés ou insaturés, lesdits cycles et lesdits hétérocycles pouvant éventuellement être

accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant T_4 choisi parmi A et R ;

- 5 ◦ R_6 , R'_6 , R''_6 et R'''_6 sont choisis parmi :
 - l'hydrogène,
 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés éventuellement substitués par au moins un substituant R' ,
 - les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être
 10 accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant R ;

 ◦ R est choisi parmi :
 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés,
 15 - les halogènes,
 - les groupes OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, CN , CF_3 , COR_7 , CSR_7 , $COOR_7$, $COSR_7$, $CSOR_7$, $CSSR_7$, NR_7COR_7 , NR_7CSR_7 , $OCOR_7$, $SCOR_7$, $CSNR_7R'_7$, SO_2R_7 , $SO_2NR_7R'_7$, $NR_7SO_2R'_7$, $NR_7C(=NR'_7)NR''_7R'''_7$ et $SiR_7R'_7R''_7$;

 20 ◦ R' est choisi parmi :
 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés,
 - les halogènes,
 - les groupes OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, CN , CF_3 , COR_7 , CSR_7 , $COOR_7$, $COSR_7$, $CSOR_7$, $CSSR_7$, NR_7COR_7 , NR_7CSR_7 , $OCOR_7$, $SCOR_7$, $CSNR_7R'_7$, SO_2R_7 ,
 25 $SO_2NR_7R'_7$, $NR_7SO_2R'_7$, $NR_7C(=NR'_7)NR''_7R'''_7$ et $SiR_7R'_7R''_7$,
 - les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés et/ou comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle ;

 30 ◦ R_7 , R'_7 , R''_7 et R'''_7 représentent indépendamment l'hydrogène ou un alkyle en C_1 - C_{20} saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ;

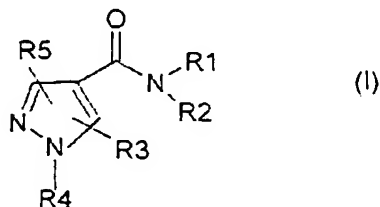
 ◦ A représente un radical alkyle en C_1 - C_{20} , saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié éventuellement substitué par au moins un substituant T_5 choisi parmi : R' et les
 35 cycles saturés ou insaturés de 4 à 7 atomes contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés,

comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant R ;

- 5 ° T_1 est choisi parmi OR_6 , SR_6 , $NR_6R'_6$, CN , CF_3 , COR_6 , CSR_6 , $COOR_6$, $COSR_6$, $CSOR_6$, $CSSR_6$, $NR_6COR'_6$, $NR_6CSR'_6$, $OCOR_6$, $SCOR_6$, $CSNR_6R'_6$, SO_2R_6 , $SO_2NR_6R'_6$, $NR_6SO_2R'_6$, $NR_6C(=NR'_6)NR''_6R'''_6$, $SiR_6R'_6R''_6$, les halogènes, les cycles saturés ou insaturés de 4 à 7 atomes contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et être substitués par au moins
- 10 un substituant R.

comme inhibiteur de la 15-hydroxy prostaglandine déshydrogénase notamment humaine.

5. Utilisation d'au moins un composé pyrazol-carboxamide de formule (I) ou de l'un
- 15 de ses sels,



20

dans laquelle :

- 25 ° R_1 et R_2 sont choisis indépendamment parmi :
- l'hydrogène.
 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés éventuellement substitués par au moins un substituant T_1 ,
 - les cycles saturés ou insaturés, contenant au moins un hétéroatome choisi
- 30 parmi O, N, S et les cycles saturés hydrocarbonés, ces cycles contenant de 4 à 7 atomes et pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant T_2 choisi parmi A et R, R_1 et R_2 pouvant en outre former un hétérocycle de 4 à 7 atomes avec l'azote auquel ils sont liés ;
- 35 ° R_3 et R_5 sont choisis indépendamment parmi :
- l'hydrogène,

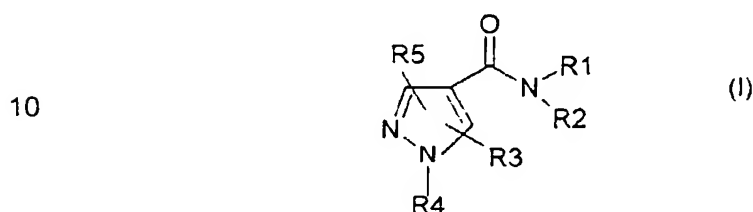
- A,
- les halogènes,
- les groupes OR_6 , SR_6 , $NR_6R'_6$, CN , CF_3 , COR_6 , CSR_6 , $COOR_6$, $COSR_6$, $CSOR_6$, $CSSR_6$, $NR_6COR'_6$, $NR_6CSR'_6$, $OCOR_6$, $SCOR_6$, $CSNR_6R'_6$, SO_2R_6 , $SO_2NR_6R'_6$, $NR_6SO_2R'_6$, $NR_6C(=NR'_6)NR''_6R'''_6$, $SiR_6R'_6R''_6$,
- 5 - les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant T_3 choisi parmi A et R ;
- 10
- o R_4 est choisi parmi :
 - l'hydrogène,
 - A,
 - les groupes COR_6 , CSR_6 , $COOR_6$, $CONR_6R'_6$, $CSNR_6R'_6$, SO_2R_6 , $SO_2NR_6R'_6$,
 - 15 - les cycles hydrocarbonés saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, les hétérocycles à 5 atomes contenant de un à quatre hétéroatomes, les hétérocycles à 6 atomes contenant de un à trois hétéroatomes non-adjacents, les hétérocycles à 4 ou 7 atomes contenant de un à trois hétéroatomes, les hétéroatomes étant choisis parmi O, N, S, ces hétérocycles étant saturés ou
 - 20 insaturés, lesdits cycles et lesdits hétérocycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant T_4 choisi parmi A et R ;
 - o R_6 , R'_6 , R''_6 et R'''_6 sont choisis parmi :
 - 25 - l'hydrogène,
 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés éventuellement substitués par au moins un substituant R' ,
 - les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être
 - 30 accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant R ;
 - o R est choisi parmi :
 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés,
 - 35 - les halogènes,

- les groupes OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, CN , CF_3 , COR_7 , CSR_7 , $COOR_7$, $COSR_7$, $CSOR_7$, $CSSR_7$, $NR_7COR'_7$, $NR_7CSR'_7$, $OCOR_7$, $SCOR_7$, $CSNR_7R'_7$, SO_2R_7 , $SO_2NR_7R'_7$, $NR_7SO_2R'_7$, $NR_7C(=NR'_7)NR''_7R'''_7$ et $SiR_7R'_7R''_7$;
- 5 ◦ R' est choisi parmi :
 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés,
 - les halogènes,
 - les groupes OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, CN , CF_3 , COR_7 , CSR_7 , $COOR_7$, $COSR_7$, $CSOR_7$, $CSSR_7$, $NR_7COR'_7$, $NR_7CSR'_7$, $OCOR_7$, $SCOR_7$, $CSNR_7R'_7$, SO_2R_7 , $SO_2NR_7R'_7$, $NR_7SO_2R'_7$, $NR_7C(=NR'_7)NR''_7R'''_7$, et $SiR_7R'_7R''_7$,
 - 10 - les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés et/ou comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle ;
- 15 ◦ R_7 , R'_7 , R''_7 et R'''_7 représentent indépendamment l'hydrogène ou un alkyle en C_1 - C_{20} saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ;
- A représente un radical alkyle en C_1 - C_{20} , saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié éventuellement substitué par au moins un substituant T_5 choisi parmi : R' et les cycles saturés ou insaturés de 4 à 7 atomes contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant R ;
- 20 ◦ T_5 est choisi parmi OR_6 , SR_6 , $NR_6R'_6$, CN , CF_3 , COR_6 , CSR_6 , $COOR_6$, $COSR_6$, $CSOR_6$, $CSSR_6$, $NR_6COR'_6$, $NR_6CSR'_6$, $OCOR_6$, $SCOR_6$, $CSNR_6R'_6$, SO_2R_6 , $SO_2NR_6R'_6$, $NR_6SO_2R'_6$, $NR_6C(=NR'_6)NR''_6R'''_6$, $SiR_6R'_6R''_6$, les halogènes, les cycles saturés ou insaturés de 4 à 7 atomes contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et être substitués par au moins un substituant R.
- 25 ◦ T_6 est choisi parmi OR_6 , SR_6 , $NR_6R'_6$, CN , CF_3 , COR_6 , CSR_6 , $COOR_6$, $COSR_6$, $CSOR_6$, $CSSR_6$, $NR_6COR'_6$, $NR_6CSR'_6$, $OCOR_6$, $SCOR_6$, $CSNR_6R'_6$, SO_2R_6 , $SO_2NR_6R'_6$, $NR_6SO_2R'_6$, $NR_6C(=NR'_6)NR''_6R'''_6$, $SiR_6R'_6R''_6$, les halogènes, les cycles saturés ou insaturés de 4 à 7 atomes contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et être substitués par au moins un substituant R.
- 30 ◦ T_7 est choisi parmi OR_6 , SR_6 , $NR_6R'_6$, CN , CF_3 , COR_6 , CSR_6 , $COOR_6$, $COSR_6$, $CSOR_6$, $CSSR_6$, $NR_6COR'_6$, $NR_6CSR'_6$, $OCOR_6$, $SCOR_6$, $CSNR_6R'_6$, SO_2R_6 , $SO_2NR_6R'_6$, $NR_6SO_2R'_6$, $NR_6C(=NR'_6)NR''_6R'''_6$, $SiR_6R'_6R''_6$, les halogènes, les cycles saturés ou insaturés de 4 à 7 atomes contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et être substitués par au moins un substituant R.

pour la fabrication d'une composition de soin ou de traitement des fibres kératiniques humaines, destinée à traiter les désordres liés à la 15-hydroxy prostaglandine déshydrogénase chez l'être humain.

6. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que les fibres kératiniques sont les cheveux, les sourcils, les cils, les poils de barbe, de moustache et les poils pubiens.

- 5 7. Utilisation d'une quantité efficace d'au moins un composé pyrazol-carboxamide de formule (I) ou d'un de ses sels,



15

dans laquelle :

- 20

 - R_1 et R_2 sont choisis indépendamment parmi :
 - l'hydrogène,
 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés éventuellement substitués par au moins un substituant T_1 ,
 - les cycles saturés ou insaturés, contenant au moins un hétéroatome choisi parmi O, N, S et les cycles saturés hydrocarbonés, ces cycles contenant de 4 à 7 atomes et pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant T_2
- 25

 - choisi parmi A et R, R_1 et R_2 pouvant en outre former un hétérocycle de 4 à 7 atomes avec l'azote auquel ils sont liés ;
- 30

 - R_3 et R_5 sont choisis indépendamment parmi :
 - l'hydrogène,
 - A,
 - les halogènes,
 - les groupes OR_6 , SR_6 , $NR_6R'_6$, CN , CF_3 , COR_6 , CSR_6 , $COOR_6$, $COSR_6$, $CSOR_6$, $CSSR_6$, $NR_6COR'_6$, $NR_6CSR'_6$, $OCOR_6$, $SCOR_6$, $CSNR_6R'_6$, SO_2R_6 , $SO_2NR_6R'_6$, $NR_6SO_2R'_6$, $NR_6C(=NR'_6)NR''_6R'''_6$, $SiR_6R'_6R''_6$,
- 35

 - les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être

accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant T_3 choisi parmi A et R ;

- 5 ° R_4 est choisi parmi :

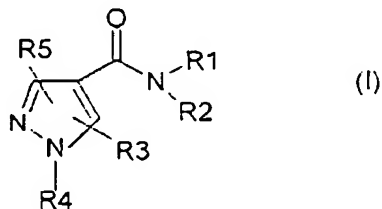
 - l'hydrogène,
 - A_1 ,
 - les groupes COR_6 , CSR_6 , $COOR_6$, $CONR_6R'_6$, $CSNR_6R'_6$, SO_2R_6 , $SO_2NR_6R'_6$,
 - les cycles hydrocarbonés saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, les
 - 10 hétérocycles à 5 atomes contenant de un à quatre hétéroatomes, les
 - hétérocycles à 6 atomes contenant de un à trois hétéroatomes non-adjacents,
 - les hétérocycles à 4 ou 7 atomes contenant de un à trois hétéroatomes, les
 - hétéroatomes étant choisis parmi O, N, S, ces hétérocycles étant saturés ou
 - insaturés, lesdits cycles et lesdits hétérocycles pouvant éventuellement être
 - 15 accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être
 - substitués par au moins un substituant T_4 choisi parmi A et R ;
- ° R_6 , R'_6 , R''_6 et R'''_6 sont choisis parmi :

 - l'hydrogène,
 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés
 - 20 éventuellement substitués par au moins un substituant R' ,
 - les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au
 - moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être
 - accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être
 - substitués par au moins un substituant R ;
- 25 ° R est choisi parmi :

 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés,
 - les halogènes,
 - les groupes OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, CN , CF_3 , COR_7 , CSR_7 , $COOR_7$, $COSR_7$,
 - 30 $CSOR_7$, $CSSR_7$, $NR_7COR'_7$, $NR_7CSR'_7$, $OCOR_7$, $SCOR_7$, $CSNR_7R'_7$, SO_2R_7 ,
 - $SO_2NR_7R'_7$, $NR_7SO_2R'_7$, $NR_7C(=NR'_7)NR''_7R'''_7$ et $SiR_7R'_7R''_7$;
- ° R' est choisi parmi :

 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés,
 - 35 - les halogènes,

- les groupes OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, CN , CF_3 , COR_7 , CSR_7 , $COOR_7$, $COSR_7$, $CSOR_7$, $CSSR_7$, $NR_7COR'_7$, $NR_7CSR'_7$, $OCOR_7$, $SCOR_7$, $CSNR_7R'_7$, SO_2R_7 , $SO_2NR_7R'_7$, $NR_7SO_2R'_7$, $NR_7C(=NR'_7)NR''_7R'''_7$ et $SiR_7R'_7R''_7$,
 - les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés et/ou comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle ;
- 5
- R_7 , R'_7 , R''_7 et R'''_7 représentent indépendamment l'hydrogène ou un alkyle en C_1 - C_{20} saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ;
- 10
- A représente un radical alkyle en C_1 - C_{20} , saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié éventuellement substitué par au moins un substituant T_5 choisi parmi : R' et les cycles saturés ou insaturés de 4 à 7 atomes contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés,
 - 15 comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant R ;
- T_1 est choisi parmi OR_6 , SR_6 , $NR_6R'_6$, CN , CF_3 , COR_6 , CSR_6 , $COOR_6$, $COSR_6$, $CSOR_6$, $CSSR_6$, $NR_6COR'_6$, $NR_6CSR'_6$, $OCOR_6$, $SCOR_6$, $CSNR_6R'_6$, SO_2R_6 , $SO_2NR_6R'_6$, $NR_6SO_2R'_6$, $NR_6C(=NR'_6)NR''_6R'''_6$, $SiR_6R'_6R''_6$, les halogènes, les cycles saturés ou insaturés de 4 à 7 atomes contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés,
 - 20 comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et être substitués par au moins un substituant R,
- 25 dans une composition cosmétique de soin capillaire d'être humain pour réduire la chute des cheveux et/ou augmenter leur densité et/ou traiter l'alopécie d'origine naturelle.
8. Utilisation d'au moins un composé pyrazol-carboxamide de formule (I) ou d'un de ses sels,



dans laquelle :

- 5

 - R_1 et R_2 sont choisis indépendamment parmi :
 - l'hydrogène,
 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés éventuellement substitués par au moins un substituant T_1 ,
 - les cycles saturés ou insaturés, contenant au moins un hétéroatome choisi parmi O, N, S et les cycles saturés hydrocarbonés, ces cycles contenant de 4 à 7 atomes et pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant T_2
- 10

 - les cycles saturés ou insaturés, contenant au moins un hétéroatome choisi parmi A et R, R_1 et R_2 pouvant en outre former un hétérocycle de 4 à 7 atomes avec l'azote auquel ils sont liés ;
- 15

 - R_3 et R_5 sont choisis indépendamment parmi :
 - l'hydrogène,
 - A,
 - les halogènes,
 - les groupes OR_6 , SR_6 , $NR_6R'_6$, CN , CF_3 , COR_6 , CSR_6 , $COOR_6$, $COSR_6$, $CSOR_6$, $CSSR_6$, $NR_6COR'_6$, $NR_6CSR'_6$, $OCOR_6$, $SCOR_6$, $CSNR_6R'_6$, SO_2R_6 , $SO_2NR_6R'_6$, $NR_6SO_2R'_6$, $NR_6C(=NR'_6)NR''_6R'''_6$, $SiR_6R'_6R''_6$,
- 20

 - les cycles saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles contenant de 4 à 7 atomes et pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant T_3 choisi parmi A et R ;
- 25

 - R_4 est choisi parmi :
 - l'hydrogène,
 - A,
 - les groupes COR_6 , CSR_6 , $COOR_6$, $CONR_6R'_6$, $CSNR_6R'_6$, SO_2R_6 , $SO_2NR_6R'_6$,
- 30

 - les cycles hydrocarbonés saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, les hétérocycles à 5 atomes contenant de un à quatre hétéroatomes, les hétérocycles à 6 atomes contenant de un à trois hétéroatomes non-adjacents, les hétérocycles à 4 ou 7 atomes contenant de un à trois hétéroatomes, les hétéroatomes étant choisis parmi O, N, S, ces hétérocycles étant saturés ou
- 35

 - insaturés, lesdits cycles et lesdits hétérocycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant T_4 choisi parmi A et R ;

- 5

 - R_6, R'_6, R''_6 et R'''_6 sont choisis parmi :
 - l'hydrogène,
 - les radicaux alkyle en C_1-C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés éventuellement substitués par au moins un substituant R' ,
 - les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant R ;
- 10

 - R est choisi parmi :
 - les radicaux alkyle en C_1-C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés,
 - les halogènes,
 - les groupes $OR_7, SR_7, NR_7R'_7, CN, CF_3, COR_7, CSR_7, COOR_7, COSR_7, CSOR_7, CSSR_7, NR_7COR'_7, NR_7CSR'_7, OCOR_7, SCOR_7, CSNR_7R'_7, SO_2R_7, SO_2NR_7R'_7, NR_7SO_2R'_7, NR_7C(=NR'_7)NR''_7R'''_7$ et $SiR_7R'_7R''_7$;
- 15

 - R' est choisi parmi :
 - les radicaux alkyle en C_1-C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés,
 - les halogènes,
 - les groupes $OR_7, SR_7, NR_7R'_7, CN, CF_3, COR_7, CSR_7, COOR_7, COSR_7, CSOR_7, CSSR_7, NR_7COR'_7, NR_7CSR'_7, OCOR_7, SCOR_7, CSNR_7R'_7, SO_2R_7, SO_2NR_7R'_7, NR_7SO_2R'_7, NR_7C(=NR'_7)NR''_7R'''_7$ et $SiR_7R'_7R''_7$,
 - les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés et/ou comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle ;
- 20

 - R_7, R'_7, R''_7 et R'''_7 représentent indépendamment l'hydrogène ou un alkyle en C_1-C_{20} saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ;
- 25

 - A représente un radical alkyle en C_1-C_{20} , saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié éventuellement substitué par au moins un substituant T_5 choisi parmi : R' et les cycles saturés ou insaturés de 4 à 7 atomes contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant R ;
- 30

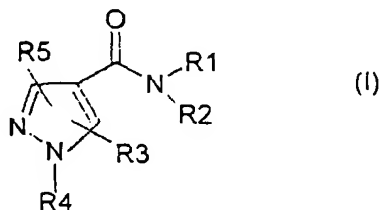
 - R_7, R'_7, R''_7 et R'''_7 représentent indépendamment l'hydrogène ou un alkyle en C_1-C_{20} saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ;
- 35

 - A représente un radical alkyle en C_1-C_{20} , saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié éventuellement substitué par au moins un substituant T_5 choisi parmi : R' et les cycles saturés ou insaturés de 4 à 7 atomes contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant R ;

- 5 ◦ T_1 est choisi parmi OR_6 , SR_6 , $NR_6R'_6$, CN , CF_3 , COR_6 , CSR_6 , $COOR_6$, $COSR_6$, $CSOR_6$, $CSSR_6$, $NR_6COR'_6$, $NR_6CSR'_6$, $OCOR_6$, $SCOR_6$, $CSNR_6R'_6$, SO_2R_6 , $SO_2NR_6R'_6$, $NR_6SO_2R'_6$, $NR_6C(=NR'_6)NR''_6R'''_6$, $SiR_6R'_6R''_6$, les halogènes, les cycles saturés ou insaturés de 4 à 7 atomes contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et être substitués par au moins un substituant R ,

10 pour la préparation d'une composition capillaire d'être humain, destinée à induire et/ou stimuler la croissance des cheveux et/ou freiner leur chute et/ou augmenter leur densité et/ou traiter l'alopécie d'origine naturelle.

15 9. Utilisation d'au moins un composé pyrazol-carboxamide de formule (I) ou de l'un de ses sels,

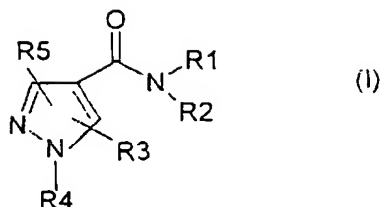


20 dans laquelle :

- 25 ◦ R_1 et R_2 sont choisis indépendamment parmi :
 - l'hydrogène,
 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés éventuellement substitués par au moins un substituant T_1 ,
 - les cycles saturés ou insaturés, contenant au moins un hétéroatome choisi parmi O, N, S et les cycles saturés hydrocarbonés, ces cycles contenant de 4 à 7 atomes et pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant T_2 choisi parmi A et R, R_1 et R_2 pouvant en outre former un hétérocycle de 4 à 7 atomes avec l'azote auquel ils sont liés ;
- 30
- 35 ◦ R_3 et R_5 sont choisis indépendamment parmi :
 - l'hydrogène,

- A,
- les halogènes,
- les groupes OR_6 , SR_6 , $NR_6R'_6$, CN , CF_3 , COR_6 , CSR_6 , $COOR_6$, $COSR_6$, $CSOR_6$, $CSSR_6$, $NR_6COR'_6$, $NR_6CSR'_6$, $OCOR_6$, $SCOR_6$, $CSNR_6R'_6$, SO_2R_6 , $SO_2NR_6R'_6$, $NR_6SO_2R'_6$, $NR_6C(=NR'_6)NR''_6R'''_6$, $SiR_6R'_6R''_6$,
- 5 - les cycles saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles contenant de 4 à 7 atomes et pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant T_3 choisi parmi
- 10 A et R ;
- R_4 est choisi parmi :
 - l'hydrogène,
 - A,
 - 15 - les groupes COR_6 , CSR_6 , $COOR_6$, $CONR_6R'_6$, $CSNR_6R'_6$, SO_2R_6 , $SO_2NR_6R'_6$,
 - les cycles hydrocarbonés saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, les hétérocycles à 5 atomes contenant de un à quatre hétéroatomes, les hétérocycles à 6 atomes contenant de un à trois hétéroatomes non-adjacents, les hétérocycles à 4 ou 7 atomes contenant de un à trois hétéroatomes, les
 - 20 hétéroatomes étant choisis parmi O, N, S, ces hétérocycles étant saturés ou insaturés, lesdits cycles et lesdits hétérocycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant T_4 choisi parmi A et R ;
 - 25 ◦ R_6 , R'_6 , R''_6 et R'''_6 sont choisis parmi :
 - l'hydrogène,
 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés éventuellement substitués par au moins un substituant R' ,
 - les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au
 - 30 moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant R ;
 - R est choisi parmi :
 - 35 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés,
 - les halogènes,

- les groupes OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, CN , CF_3 , COR_7 , CSR_7 , $COOR_7$, $COSR_7$, $CSOR_7$, $CSSR_7$, $NR_7COR'_7$, $NR_7CSR'_7$, $OCOR_7$, $SCOR_7$, $CSNR_7R'_7$, SO_2R_7 , $SO_2NR_7R'_7$, $NR_7SO_2R'_7$, $NR_7C(=NR'_7)NR''_7R'''_7$ et $SiR_7R'_7R''_7$;
- 5 ◦ R' est choisi parmi :
- les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés,
 - les halogènes,
 - les groupes OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, CN , CF_3 , COR_7 , CSR_7 , $COOR_7$, $COSR_7$, $CSOR_7$, $CSSR_7$, $NR_7COR'_7$, $NR_7CSR'_7$, $OCOR_7$, $SCOR_7$, $CSNR_7R'_7$, SO_2R_7 , $SO_2NR_7R'_7$, $NR_7SO_2R'_7$, $NR_7C(=NR'_7)NR''_7R'''_7$ et $SiR_7R'_7R''_7$,
- 10 -
- les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés et/ou comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle ;
- 15 ◦ R_7 , R'_7 , R''_7 et R'''_7 représentent indépendamment l'hydrogène ou un alkyle en C_1 - C_{20} saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ;
- A représente un radical alkyle en C_1 - C_{20} , saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié éventuellement substitué par au moins un substituant T_1 , choisi parmi : R' et les
- 20 cycles saturés ou insaturés de 4 à 7 atomes contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant R ;
- 25 ◦ T_1 est choisi parmi OR_6 , SR_6 , $NR_6R'_6$, CN , CF_3 , COR_6 , CSR_6 , $COOR_6$, $COSR_6$, $CSOR_6$, $CSSR_6$, $NR_6COR'_6$, $NR_6CSR'_6$, $OCOR_6$, $SCOR_6$, $CSNR_6R'_6$, SO_2R_6 , $SO_2NR_6R'_6$, $NR_6SO_2R'_6$, $NR_6C(=NR'_6)NR''_6R'''_6$, $SiR_6R'_6R''_6$, les halogènes, les cycles saturés ou insaturés de 4 à 7 atomes contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés,
- 30 comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et être substitués par au moins un substituant R,
- comme une composition cosmétique de soin et/ou de maquillage des cils humains pour réduire leur chute et/ou augmenter leur densité.
- 35 10. Utilisation d'au moins un composé pyrazol-carboxamide de formule (I) ou de l'un de ses sels,



5

dans laquelle :

- 10 ◦ R_1 et R_2 sont choisis indépendamment parmi :
- l'hydrogène,
 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés éventuellement substitués par au moins un substituant T_1 ,
 - les cycles saturés ou insaturés, contenant au moins un hétéroatome choisi
- 15 parmi O, N, S et les cycles saturés hydrocarbonés, ces cycles contenant de 4 à 7 atomes et pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant T_2 choisi parmi A et R, R_1 et R_2 pouvant en outre former un hétérocycle de 4 à 7 atomes avec l'azote auquel ils sont liés ;
- 20 ◦ R_3 et R_5 sont choisis indépendamment parmi :
- l'hydrogène,
 - A,
 - les halogènes,
- 25 - les groupes OR_6 , SR_6 , $NR_6R'_6$, CN , CF_3 , COR_6 , CSR_6 , $COOR_6$, $COSR_6$, $CSOR_6$, $CSSR_6$, $NR_6COR'_6$, $NR_6CSR'_6$, $OCOR_6$, $SCOR_6$, $CSNR_6R'_6$, SO_2R_6 , $SO_2NR_5R'_6$, $NR_6SO_2R'_6$, $NR_6C(=NR'_6)NR''_6R'''_6$, $SiR_6R'_6R''_6$,
- les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être

30 accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant T_3 choisi parmi A et R ;

◦ R_4 est choisi parmi :

 - l'hydrogène,

35 - A,
 - les groupes COR_6 , CSR_6 , $COOR_6$, $CONR_6R'_6$, $CSNR_6R'_6$, SO_2R_6 , $SO_2NR_5R'_6$,

- les cycles hydrocarbonés saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, les hétérocycles à 5 atomes contenant de un à quatre hétéroatomes, les hétérocycles à 6 atomes contenant de un à trois hétéroatomes non-adjacents, les hétérocycles à 4 ou 7 atomes contenant de un à trois hétéroatomes, les hétéroatomes étant choisis parmi O, N, S, ces hétérocycles étant saturés ou insaturés, lesdits cycles et lesdits hétérocycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant T_4 choisi parmi A et R ;
- 5
- 10
 - R_6 , R'_6 , R''_6 et R'''_6 sont choisis parmi :
 - l'hydrogène,
 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés éventuellement substitués par au moins un substituant R' ,
 - les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au
- 15
- moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant R ;
- R est choisi parmi :
 - 20
 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés,
 - les halogènes,
 - les groupes OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, CN , CF_3 , COR_7 , CSR_7 , $COOR_7$, $COSR_7$, $CSOR_7$, $CSSR_7$, $NR_7COR'_7$, $NR_7CSR'_7$, $OCOR_7$, $SCOR_7$, $CSNR_7R'_7$, SO_2R_7 , $SO_2NR_7R'_7$, $NR_7SO_2R'_7$, $NR_7C(=NR'_7)NR''_7R'''_7$ et $SiR_7R'_7R''_7$;
- 25
- R' est choisi parmi :
 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés,
 - les halogènes,
 - les groupes OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, CN , CF_3 , COR_7 , CSR_7 , $COOR_7$, $COSR_7$, $CSOR_7$, $CSSR_7$, $NR_7COR'_7$, $NR_7CSR'_7$, $OCOR_7$, $SCOR_7$, $CSNR_7R'_7$, SO_2R_7 , $SO_2NR_7R'_7$, $NR_7SO_2R'_7$, $NR_7C(=NR'_7)NR''_7R'''_7$ et $SiR_7R'_7R''_7$,
- 30
- les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés et/ou comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle ;
- 35
- R_7 , R'_7 , R''_7 et R'''_7 représentent indépendamment l'hydrogène ou un alkyle en C_1 - C_{20} saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ;

- 5 ◦ A représente un radical alkyle en C₁-C₂₀, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié éventuellement substitué par au moins un substituant T₅ choisi parmi : R' et les cycles saturés ou insaturés de 4 à 7 atomes contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant R ;

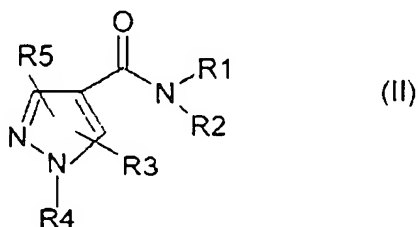
10 ◦ T₁ est choisi parmi OR₆, SR₆, NR₆R'₆, CN, CF₂, COR₆, CSR₆, COOR₆, COSR₆, CSOR₆, CSSR₆, NR₆COR'₆, NR₆CSR'₆, OCOR₆, SCOR₆, CSNR₆R'₆, SO₂R₆, SO₂NR₆R'₆, NR₆SO₂R'₆, NR₆C(=NR'₆)NR''₆R'''₆, SiR₆R'₆R''₆, les halogènes, les cycles saturés ou insaturés de 4 à 7 atomes contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et être substitués par au moins un substituant R,

pour la préparation d'une composition de soin et/ou de traitement des cils humains, destinée à induire et/ou stimuler leur croissance et/ou augmenter leur densité.

11. Utilisation d'au moins un composé pyrazol-carboxamide de formule (I) ou d'un de ses sels pour la fabrication d'une composition destinée à préserver la quantité et/ou l'activité des prostaglandines au niveau du follicule pileux.

12. Utilisation cosmétique d'au moins un composé pyrazol-carboxamide de formule (I) ou d'un de ses sels, comme agent pour préserver la quantité et/ou l'activité des prostaglandines au niveau du follicule pileux.

13. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le composé pyrazol-carboxamide présente la formule (II) suivante ou l'un de ses sels :



30

dans laquelle :

- R₁ et R₂ sont choisis indépendamment parmi :

- l'hydrogène,
- les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés éventuellement substitués par au moins un substituant T_1 , R_1 et R_2 pouvant en outre former un hétérocycle de 4 à 7 atomes avec l'azote auquel ils sont liés ;

5

- R_3 et R_5 sont choisis indépendamment parmi :

- l'hydrogène,
- A,
- les halogènes,

10

- les groupes OR_6 , SR_6 , $NR_6R'_6$, CN , CF_3 , $COOR_6$,
- les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés et/ou être substitués par au moins un substituant T_3 choisi parmi A et R ;

15

- R_4 est choisi parmi :

- l'hydrogène,
- A,
- les groupes COR_6 , $COOR_6$,

20

- les cycles hydrocarbonés saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, lesdits cycles pouvant éventuellement être substitués par au moins un substituant T_4 choisi parmi A et R ;

- R_6 et R'_6 sont choisis parmi :

25

- l'hydrogène,
- les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés éventuellement substitués par au moins un substituant R' ,
- les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés et/ou être substitués par au moins un substituant R ;

30

- R est choisi parmi :

- les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés,
- les halogènes,

35

- les groupes OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, CN , CF_3 , $COOR_7$;

- R' est choisi parmi :
 - les radicaux alkyle en C₁-C₂₀, saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés,
 - les halogènes,
 - les groupes OR₇, SR₇, NR₇R'₇, CN, CF₃, COOR₇,
 - les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés ;
- 5
- 10
 - R₇ et R'₇ représentent indépendamment l'hydrogène ou un alkyle en C₁-C₂₀ saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ;
 - A représente un radical alkyle en C₁-C₂₀, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié éventuellement substitué par au moins un substituant T₅ choisi parmi les halogènes, les groupes OR₇, SR₇, NR₇R'₇, CN, CF₃, COOR₇, et les cycles saturés ou insaturés de 4 à 7 atomes contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés et/ou être substitués par au moins un substituant R ;
- 15
- 20
 - T₁ est choisi parmi OR₆, SR₆, NR₆R'₆, CN, CF₃, , COOR₆, les halogènes, les cycles saturés ou insaturés de 4 à 7 atomes contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés et être substitués par au moins un substituant R.
- 25
- 30

14. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'un au moins des R₁ et R₂ représentent un groupe (CH₂)_n R₈ avec R₈ représentant OH ou – S-(CH₂)_m R₉, avec R₉ représentant H ou Hy, où Hy représente un hétérocycle de 4 à 7 atomes.

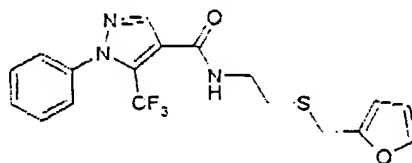
15. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que R₁ représente l'hydrogène et R₂ représente un groupe (CH₂)_n R₈ avec n valant 2 et m valant 1.

16. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée en ce que Hy représente un hétérocycle à 5 atomes.
- 35

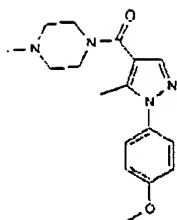
17. Utilisation selon l'une des revendications 14 à 16, caractérisée en ce que Hy comporte comme hétéroatome l'oxygène.
18. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que R₄ représente un cycle hydrocarboné comportant 5 à 6 atomes et notamment un radical phényle éventuellement substitué.
19. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'un au moins des R₃ et R₅ représentent CF₃.
20. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que R₃ représente CF₃ et R₅ représente H.
21. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le sel du composé de formule (I) est un sel choisi parmi les sels de sodium, de potassium, les sels de zinc (Zn²⁺), de calcium (Ca²⁺), de cuivre (Cu²⁺), de fer (Fe²⁺), de strontium (Sr²⁺), de magnésium (Mg²⁺), de manganèse (Mn²⁺), d'ammonium, les sels de tri-éthanolamine, mono-éthanolamine, di-éthanolamine, hexadécylamine, N,N,N',N'-tétrakis-(hydroxy-propyl-2) éthylène diamine, tris-hydroxyméthylaminométhane, les hydroxydes et les carbonates, les halogénures, les sulfates, les phosphates, les nitrates.
22. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le composé satisfait à l'une des formules suivantes :

25

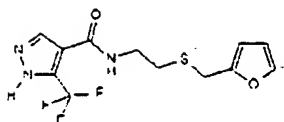
Composé 1



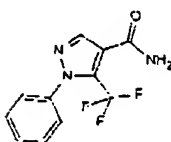
Composé 2



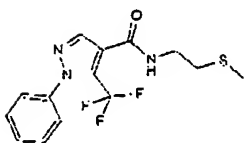
Composé 3



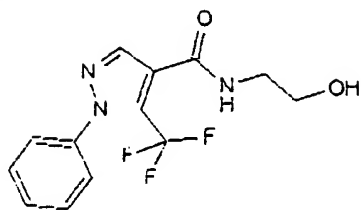
Composé 4



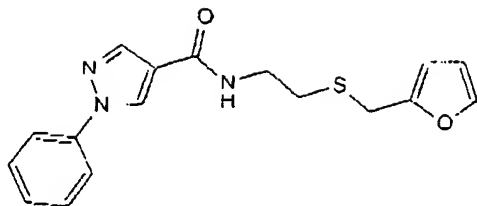
Composé 5



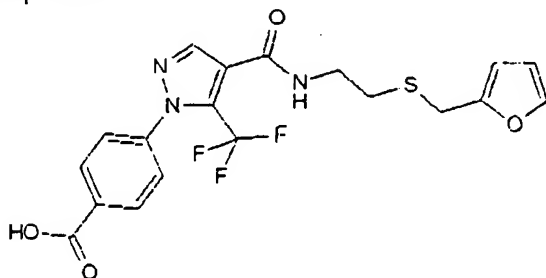
Composé 6



Composé 7



Composé 8



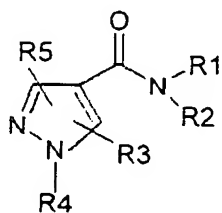
23. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le composé de formule (I) ou un mélange de composés de formule (I) est utilisé à une concentration allant de 10^{-3} à 10 %, de préférence de 10^{-2} à 2%, par rapport au poids total de la composition.

5

24. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition est une composition à application topique.

25. Composition de soin ou de maquillage des fibres kératiniques, contenant un milieu physiologiquement acceptable et une quantité efficace d'au moins un composé pyrazol-carboxamide de formule (I) ou de l'un de ses sels,

10



(I)

20

dans laquelle :

- 5 • R_1 et R_2 sont choisis indépendamment parmi :

 - l'hydrogène,
 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés éventuellement substitués par au moins un substituant T_1 ,
 - les cycles saturés ou insaturés, contenant au moins un hétéroatome choisi parmi O, N, S et les cycles saturés hydrocarbonés, ces cycles contenant de 4 à 7 atomes et pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant T_2
- 10 choisi parmi A et R, R_1 et R_2 pouvant en outre former un hétérocycle de 4 à 7 atomes avec l'azote auquel ils sont liés ;
- 15 • R_3 et R_5 sont choisis indépendamment parmi :

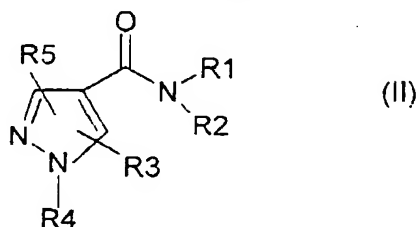
 - l'hydrogène,
 - A,
 - les halogènes,
 - les groupes OR_6 , SR_6 , $NR_5R'_6$, CN, CF_3 , COR_6 , CSR_6 , $COOR_6$, $COSR_6$, $CSOR_6$, $CSSR_6$, $NR_6COR'_6$, $NR_6CSR'_6$, $OCOR_6$, $SCOR_6$, $CSNR_6R'_6$, SO_2R_6 , $SO_2NR_6R'_6$, $NR_6SO_2R'_6$, $NR_6C(=NR'_6)NR''_6R'''_6$, $SiR_6R'_6R''_6$,
- 20 - les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant T_3 choisi parmi A et R ;
- 25 • R_4 est choisi parmi :

 - l'hydrogène,
 - A,
 - les groupes COR_6 , CSR_6 , $COOR_6$, $CONR_6R'_6$, $CSNR_6R'_6$, SO_2R_6 , $SO_2NR_6R'_6$,
 - les cycles hydrocarbonés saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, les
- 30 hétérocycles à 5 atomes contenant de un à quatre hétéroatomes, les hétérocycles à 6 atomes contenant de un à trois hétéroatomes non-adjacents, les hétérocycles à 4 ou 7 atomes contenant de un à trois hétéroatomes, les hétéroatomes étant choisis parmi O, N, S, ces hétérocycles étant saturés ou insaturés, lesdits cycles et lesdits hétérocycles pouvant éventuellement être
- 35 accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant T_4 choisi parmi A et R ;

- R_6 , R'_6 , R''_6 et R'''_6 sont choisis parmi :
 - l'hydrogène,
 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés éventuellement substitués par au moins un substituant R' ,
- 5 - les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant R ;
- 10 ◦ R est choisi parmi :
 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés,
 - les halogènes,
 - les groupes OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, CN, CF_3 , COR_7 , CSR_7 , $COOR_7$, $COSR_7$, $CSOR_7$, $CSSR_7$, $NR_7COR'_7$, $NR_7CSR'_7$, $OCOR_7$, $SCOR_7$, $CSNR_7R'_7$, SO_2R_7 ,
- 15 $SO_2NR_7R'_7$, $NR_7SO_2R'_7$, $NR_7C(=NR'_7)NR''_7R'''_7$ et $SiR_7R'_7R''_7$;
- R' est choisi parmi :
 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés,
 - les halogènes,
- 20 - les groupes OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, CN, CF_3 , COR_7 , CSR_7 , $COOR_7$, $COSR_7$, $CSOR_7$, $CSSR_7$, $NR_7COR'_7$, $NR_7CSR'_7$, $OCOR_7$, $SCOR_7$, $CSNR_7R'_7$, SO_2R_7 , $SO_2NR_7R'_7$, $NR_7SO_2R'_7$, $NR_7C(=NR'_7)NR''_7R'''_7$ et $SiR_7R'_7R''_7$,
- les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés et/ou comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle ;
- 25
- R_7 , R'_7 , R''_7 et R'''_7 représentent indépendamment l'hydrogène ou un alkyle en C_1 - C_{20} saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ;
- 30 ◦ A représente un radical alkyle en C_1 - C_{20} , saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié éventuellement substitué par au moins un substituant T_5 choisi parmi : R' et les cycles saturés ou insaturés de 4 à 7 atomes contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant R ;
- 35

- 5
- T_1 est choisi parmi OR_6 , SR_6 , $NR_6R'_6$, CN , CF_3 , COR_6 , CSR_6 , $COOR_6$, $COSR_6$, $CSOR_6$, $CSSR_6$, $NR_6COR'_6$, $NR_6CSR'_6$, $OCOR_6$, $SCOR_6$, $CSNR_6R'_6$, SO_2R_6 , $SO_2NR_6R'_6$, $NR_6SO_2R'_6$, $NR_6C(=NR'_6)NR''_6R'''_6$, $SiR_6R'_6R''_6$, les halogènes, les cycles saturés ou insaturés de 4 à 7 atomes contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et être substitués par au moins un substituant R.

10 26. Composition selon la revendication 25, caractérisée en ce que le composé pyrazol-carboxamide présente la formule (II) suivante ou l'un de ses sels :



dans laquelle :

- R_1 et R_2 sont choisis indépendamment parmi :
 - l'hydrogène,
 - 15 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés éventuellement substitués par au moins un substituant T_1 , R_1 et R_2 pouvant en outre former un hétérocycle de 4 à 7 atomes avec l'azote auquel ils sont liés ;
- R_3 et R_5 sont choisis indépendamment parmi :
 - 20 - l'hydrogène,
 - A,
 - les halogènes,
 - les groupes OR_6 , SR_6 , $NR_6R'_6$, CN , CF_3 , $COOR_6$,
 - les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés et/ou être substitués par au moins un substituant T_3 choisi parmi A et R ;
 - 25
- R_4 est choisi parmi :
 - 30 - l'hydrogène,
 - A,
 - les groupes COR_6 , $COOR_6$,

- les cycles hydrocarbonés saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, lesdits cycles pouvant éventuellement être substitués par au moins un substituant T_4 choisi parmi A et R ;
- 5 ◦ R_8 et R'_8 sont choisis parmi :
- l'hydrogène,
 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés éventuellement substitués par au moins un substituant R' ,
 - les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au
- 10 moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés et/ou être substitués par au moins un substituant R ;
- R est choisi parmi :
- les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés,
- 15 - les halogènes,
- les groupes OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, CN, CF_3 , $COOR_7$;
- R' est choisi parmi :
- les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés,
- 20 - les halogènes,
- les groupes OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, CN, CF_3 , $COOR_7$,
 - les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au
- 25 moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés ;
- R_7 et R'_7 représentent indépendamment l'hydrogène ou un alkyle en C_1 - C_{20} saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ;
- A représente un radical alkyle en C_1 - C_{20} , saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié
- 30 éventuellement substitué par au moins un substituant T_5 choisi parmi les halogènes, les groupes OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, CN, CF_3 , $COOR_7$ et les cycles saturés ou insaturés de 4 à 7 atomes contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés et/ou être substitués par au moins un substituant R ;
- 35

- T_1 est choisi parmi OR_6 , SR_6 , $NR_6R'_6$, CN , CF_3 , $COOR_5$, les halogènes, les cycles saturés ou insaturés de 4 à 7 atomes contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés et être substitués par au moins un substituant R.

5

27. Composition selon la revendication 25 ou 26, caractérisée en ce que l'un au moins des R_1 et R_2 représentent un groupe $(CH_2)_nS(CH_2)_mHy$, où Hy représente un hétérocycle.

10 28. Composition selon l'une des revendications 25 à 27, caractérisée en ce que R_1 représente l'hydrogène et R_2 représente un groupe $(CH_2)_nS(CH_2)_mHy$ où Hy représente un hétérocycle avec n valant 2 et m valant 1.

15 29. Composition selon l'une des revendications 25 à 28, caractérisée en ce que Hy représente un hétérocycle à 5 atomes.

30. Composition selon l'une des revendications 25 à 29, caractérisée en ce que Hy comporte comme hétéroatome l'oxygène.

20 31. Composition selon l'une des revendications 25 à 30, caractérisée en ce que l'un des R_3 et R_5 représentent CF_3 .

32. Composition selon l'une des revendications 25 à 31, caractérisée en ce que R_3 représente CF_3 et R_5 représente H.

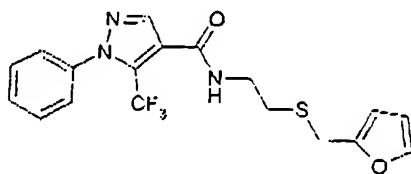
25

33. Composition selon l'une des revendications 25 à 32, caractérisée en ce que R_4 représente un cycle hydrocarboné comportant 5 à 6 atomes.

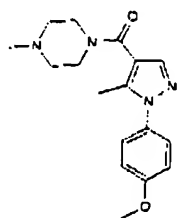
30 34. Composition selon l'une des revendications 25 à 33, caractérisée en ce que le sel du composé de formule (I) est un sel choisi parmi les sels de sodium, de potassium, les sels de zinc (Zn^{2+}), de calcium (Ca^{2+}), de cuivre (Cu^{2+}), de fer (Fe^{2+}), de strontium (Sr^{2+}), de magnésium (Mg^{2+}), de manganèse (Mn^{2+}), d'ammonium, les sels tri-éthanolamine, mono-di-éthanolamine, éthanolamine, hexadécylamine, N,N,N',N'-tétrakis-(hydroxy-propyl-2) éthylène diamine, tris-hydroxyméthylaminométhane, les
35 hydroxydes, les carbonates, les halogénures, les sulfates, les phosphates, les nitrates.

35. Composition selon l'une des revendications 25 à 36, caractérisée en ce que le composé de formule (I) satisfait à l'une des formules suivantes :

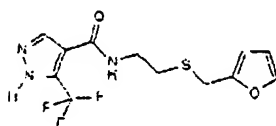
Composé 1



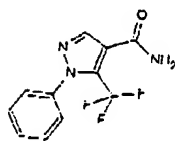
Composé 2



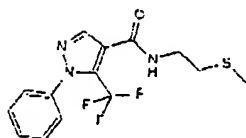
Composé 3



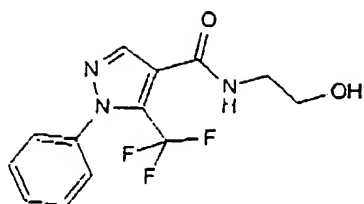
Composé 4



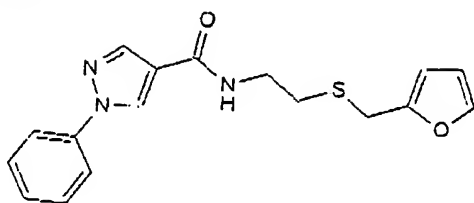
Composé 5



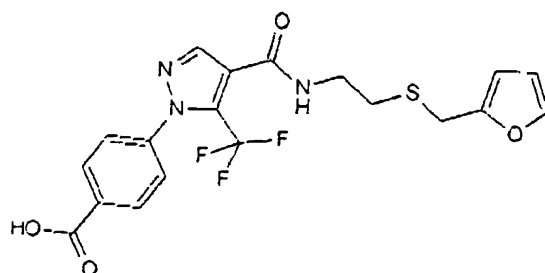
Composé 6



Composé 7



Composé 8



36. Composition selon l'une des revendications 25 à 35, caractérisée en ce que le composé de formule (I) est utilisé à une concentration allant de 10^{-3} à 10 %, de préférence de 10^{-2} à 2%, par rapport au poids total de la composition.

5

37. Composition selon l'une des revendications 25 à 36, caractérisée en ce que la composition est à application topique.

38. Composition selon l'une des revendications 25 à 37, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de crème ou lotion capillaire, de shampooing ou d'après-shampooing, de mascara capillaire ou des cils.

10

39. Composition selon l'une des revendications 25 à 38, caractérisée en ce qu'elle est sous forme de solution ou suspension aqueuse, alcoolique ou hydro-alcoolique.
- 5 40. Composition selon l'une des revendications 25 à 39, caractérisée en ce qu'elle contient d'autres ingrédients choisis parmi les solvants, les épaississants ou gélifiants de phase aqueuse ou de phase huileuse, les matières colorantes solubles dans le milieu de la composition, les charges, les pigments, les antioxydants, les conservateurs, les parfums, les électrolytes, les neutralisants, les polymères filmogènes, les agents bloqueurs d'U.V., les actifs cosmétiques et pharmaceutiques
- 10 autres que les composés de formule (I), leurs mélanges.
41. Composition selon l'une des revendications 25 à 40, caractérisée en ce qu'elle contient, en outre, un autre actif choisi les protéines, les hydrolysats de protéine, les acides aminés, les polyols, l'urée, l'allantoïne, les sucres et dérivés de sucre, les
- 15 extraits végétaux, les hydroxy-acides ; les dérivés du rétinol ou du tocophérol, les acides gras essentiels, les céramides, les huiles essentielles, les dérivés de l'acide salicylique comme le n-octanoyl-5 salicylique, les esters des hydroxy-acides, les phospholipides, les vitamines et leurs mélanges.
- 20 42. composition selon l'une des revendications 25 à 41, caractérisée en ce qu'elle contient, en outre, au moins un composé actif additionnel favorisant la repousse et/ou limitant la chute des fibres kératiniques.
- 25 43. Composition selon l'une des revendications 25 à 42, caractérisée en ce qu'elle contient, en outre, au moins un composé additionnel actif favorisant la repousse et/ou limitant la chute des fibres kératiniques, choisi parmi l'aminexil, le 6-O-[(9Z,12Z)-octadéca-9,12-diénoyl]hexapyranose, les inhibiteurs de lipoxygénase, les inhibiteurs de bradykinine, les prostaglandines et leurs dérivés, les agonistes ou antagonistes des récepteurs des prostaglandines, les analogues non prostanoïques de prostaglandines,
- 30 les vasodilatateurs, les antiandrogènes, les cyclosporines et leurs analogues, les antimicrobiens, les anti-inflammatoires, les rétinoïdes, le chlorure de benzalkonium, le chlorure de benzéthonium, le phénol, l'œstradiol, le maléate de chlorphéniramine, les dérivés de chlorophylline, le cholestérol, la cystéine, la méthionine, le menthol, l'huile de menthe poivrée, le panthoténate de calcium, le panthénol, le résorcinol, les
- 35 activateurs de la protéine kinase C, les inhibiteurs de la glycosidase, les inhibiteurs de glycosaminoglycanase, les esters d'acide pyroglutamique, les acides hexosaccharidiques ou acyl-hexosaccharique, les éthylènes aryl substitués, les amino-

acides N-acylés, les flavonoïdes, les dérivés et analogues d'ascomycine, les antagonistes d'histamine, les saponines, les inhibiteurs de protéoglycanase, les agonistes et antagonistes d'estrogènes, les pseudotérines, les cytokines et les promoteurs de facteurs de croissance, les inhibiteurs d'IL-1 ou d'IL-6, les promoteurs
 5 d'IL-10, les inhibiteurs de TNF, les benzophénones, l'hydantoïne, l'octopirox, l'acide rétinolique, les agents antiprurigineux, les antiparasitaires, les antifongiques, les esters d'acide nicotinique, les agents antagonistes de calcium, les hormones, les triterpènes, les agents antiandrogènes, les inhibiteurs stéroïdiens ou non stéroïdiens des 5- α -réductases, les agonistes de canaux potassiques, les agonistes du récepteur FP, leurs
 10 mélanges.

44. Composition selon l'une des revendications 41 à 43, caractérisée en ce que le composé additionnel actif est choisi parmi l'aminexil, les agonistes du récepteur FP et les vasodilatateurs.

15 45. Composition de soin ou de maquillage des fibres kératiniques, comprenant dans un milieu physiologiquement acceptable, en particulier cosmétique, au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels et au moins un composé actif additionnel favorisant la repousse des fibres kératiniques humaines et/ou limitant leur chute, choisi
 20 parmi l'aminexil, les agonistes du récepteur FP et les vasodilatateurs.

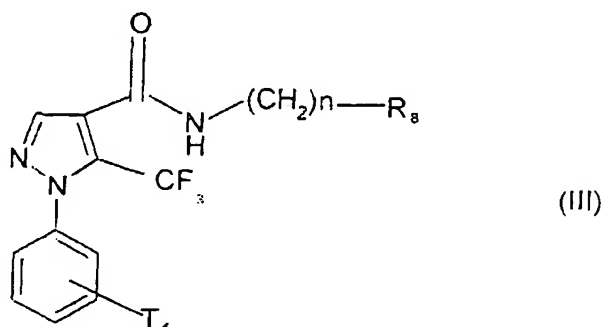
46. Composition selon l'une des revendications 42 à 45, caractérisée en ce que le composé actif additionnel est choisi parmi l'aminexil, le minoxidil, le latanoprost, le butaprost et le travoprost.

25 47. Procédé de traitement cosmétique des fibres kératiniques et/ou de la peau d'où émergent lesdites fibres, caractérisé par le fait qu'il consiste à appliquer sur les fibres et/ou la peau, une composition cosmétique telle que définie dans l'une quelconque des revendications 25 à 46, à laisser celle-ci en contact avec les fibres et/ou la peau, et
 30 éventuellement à rincer.

48. Procédé de soin cosmétique et/ou de maquillage des cils humains, en vue d'améliorer leur état et/ou leur aspect, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer sur les cils et/ou les paupières une composition de mascara comprenant au moins un
 35 composé de formule (I) ou l'un de ses sels et à laisser celle-ci au contact des cils et/ou des paupières.

49. Procédé de soin cosmétique des cheveux et/ou du cuir chevelu humains, caractérisé par le fait qu'il consiste à appliquer sur les cheveux et/ou le cuir chevelu, une composition cosmétique telle que définie dans l'une quelconque des revendications 25 à 46, à laisser celle-ci en contact avec les cheveux et/ou le cuir chevelu, et éventuellement à rincer.

50. Composé pyrazol-carboxamide de formule (III) ou un de ses sels :



10

où R_8 représente OH ou $-S-(CH_2)_m-R_9$, avec R_9 représentant H ou Hy ; T_4 représente H ou 4-COOH ; n représente un entier allant de 1 à 10 et m représente un entier allant de 1 à 10 ; Hy représente un hétérocycle de 4 à 7 atomes.

51. Composé selon la revendication 50, caractérisé en ce que Hy représente le furanne.

52. Composé selon la revendication 50 ou 51, caractérisé en ce que $n = 2$ et/ou $m = 1$.

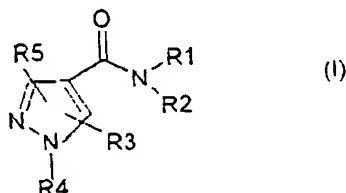
ABREGE DESCRIPTIF

Composition de soin des cheveux ou des cils contenant un composé pyrazol-carboxamide, son utilisation pour stimuler la pousse des cheveux et des cils et/ou freiner leur chute

5

L'invention se rapporte à une composition de soin ou de maquillage des cheveux ou des cils, destinée à limiter leur chute et/ou augmenter leur densité et contenant un composé pyrazolique de formule (I) ou de l'un de ses sels :

10



15

dans laquelle :

- R_1 et R_2 représentent H ; un alkyle en C_1-C_{20} , éventuellement substitué ; ou au moins un cycle contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et être substitués ;
- R_3 et R_5 représentent H, un halogène, OR_6 , SR_6 , $NR_6R'_6$, CN, CF_3 , COR_6 , CSR_6 , $COOR_6$, $COSR_6$, $CSOR_6$, $CSSR_6$, $NR_6COR'_6$, $NR_6CSR'_6$, $OCOR_6$, $SCOR_6$, $CSNR_6R'_6$, SO_2R_6 , $SO_2NR_6R'_6$, $NR_6SO_2R'_6$, $NR_6C(=NR'_6)NR''_6R'''_6$, $SiR_6R'_6R''_6$, A ou au moins un cycle contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et être substitués ;
- R_4 représente H, A, COR_6 , CSR_6 , $COOR_6$, $CONR_6R'_6$, $CSNR_6R'_6$, SO_2R_6 , $SO_2NR_6R'_6$ ou au moins un cycle contenant éventuellement un hétéroatome, ces cycles pouvant être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et être substitués ;
- R_6 , R'_6 , R''_6 et R'''_6 représentent H ; un alkyle en C_1-C_{20} éventuellement substitué ; au moins un cycle contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et être substitués par au moins un substituant R ;
- A représente un alkyle en C_1-C_{20} éventuellement substitué.

35